

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年10 月13 日 (13.10.2005)

PCT

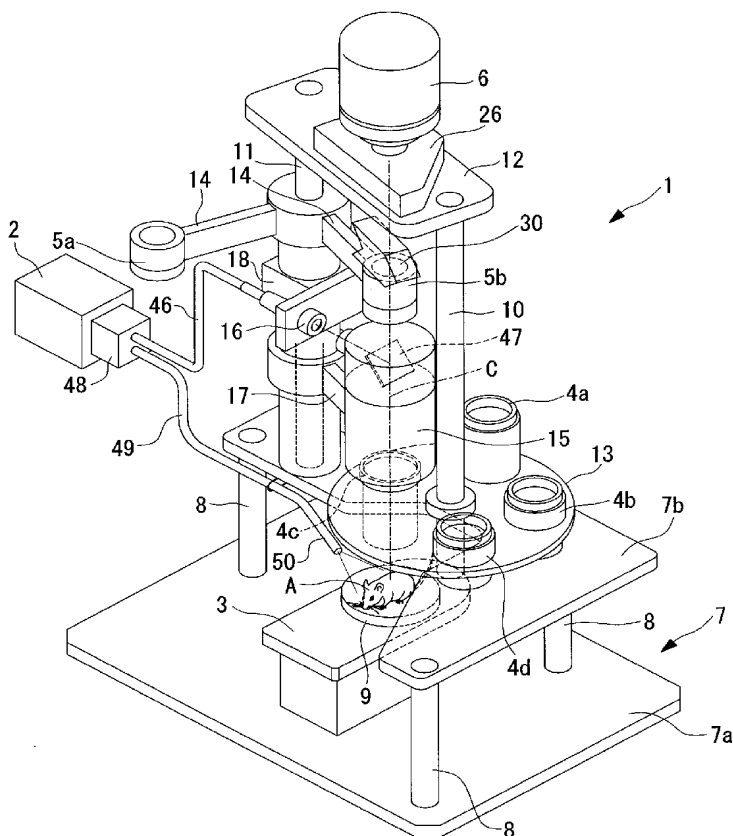
(10) 国際公開番号
WO 2005/096059 A1

- (51) 国際特許分類: **G02B 21/00** 1510072 東京都渋谷区幡ヶ谷 2 丁目 4 3 番 2 号 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/005898
- (22) 国際出願日: 2005 年3 月29 日 (29.03.2005) (72) 発明者; および
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 河野 芳弘 (KAWANO, Yoshihiro) [JP/JP]; 〒1920916 東京都八王子市みなみ野 3-27-16-102 Tokyo (JP). 清水 敬之 (SHIMIZU, Keiji) [JP/JP]; 〒1970013 東京都福生市武蔵野台 2-33-6-311 Tokyo (JP). 祐川 実 (SUKEKAWA, Minoru) [JP/JP]; 〒1920917 東京都八王子市西片倉 1-8-1 Tokyo (JP). 望月 剛 (MOCHIZUKI, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒1910065 東京都日野市旭が丘 5-10-26-A-205 Tokyo (JP). 本田 進 (HONDA, Susumu) [JP/JP]; 〒1920045 東京都八王子市大和田町 5-19-10-409 Tokyo (JP). 林 一博 (HAYASHI, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-106761 2004 年3 月31 日 (31.03.2004) JP
特願2004-110427 2004 年4 月2 日 (02.04.2004) JP
特願2004-324123 2004 年11 月8 日 (08.11.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): オリンパス株式会社 (OLYMPUS CORPORATION) [JP/JP]; 〒

[続葉有]

(54) Title: OBSERVING DEVICE AND FLUORESCENT LIGHT OBSERVING DEVICE

(54) 発明の名称: 観察装置および蛍光観察装置



(57) **Abstract:** An image can be captured with a high resolution to improve an observing accuracy without excessively reducing a numeric aperture despite a smaller magnification. A microscope observing device comprising a light source for applying an exciting light or a lighting light to a specimen placed on a stage, an object lens disposed oppositely on the stage to magnify a fluorescent light or a reflection light from the specimen, an imaging lens for forming an image on the specimen magnified by the object lens, and an imaging means for picking up the image on the specimen formed by the imaging lens, wherein a mechanism for switching object lenses is provided along with a plurality of object lenses with different magnifications, and a mechanism for switching imaging lenses (5a, 5b) is provided along with a plurality of imaging lenses with different magnifications.

(57) 要約: 倍率を小さくしても開口数を過度に小さくすることなく、高い解像度で画像を取得することができ、観察精度を向上する。励起光または照明光をステージに載置された試料に照射する光源と、ステージに対向配置され、試料からの蛍光または反射光を拡大する対物レンズと、該対物レンズにより拡大された試料上の像を結像させる結像レンズと、該結像レンズにより結像された試料上の像を撮像する撮像手段とを備え、倍率の異なる対物レンズが複数備えられるとともに、該対物レンズを切り替える対物レンズ切替機構が設けられ、倍率の異なる結像レンズが複数備えられるとともに

に、該結像レンズ 5 a, 5 b を切り替える結像レンズ切替機構が設けられている顕微鏡観察装置を提供する。

WO 2005/096059 A1



1960021 東京都昭島市武蔵野 3-5-40-527
Tokyo (JP).

(74) 代理人: 上田 邦生, 外(UEDA, Kunio et al.); 〒2200012
神奈川県横浜市西区みなとみらい 3-3-1 三菱
重工横浜ビル 24F Kanagawa (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

観察装置および蛍光観察装置

技術分野

- [0001] この発明は、生体、臓器または組織等を観察するための、顕微鏡観察装置等の観察装置および蛍光観察装置に関するものである。

背景技術

- [0002] 従来、顕微鏡観察装置として、特許文献1に示すものが知られている。この顕微鏡観察装置は、試料に対向配置される対物レンズと、CCDカメラ等の撮像手段に拡大像を結像させる結像レンズと、これら対物レンズと結像レンズとの間に挿脱可能に配置され、所定の倍率範囲にわたって連続的に倍率を変更可能な変倍リレーレンズとを備えている。
- [0003] この顕微鏡観察装置によれば、対物レンズと結像レンズとを固定して、それらの間にアフォーカル変倍リレーレンズを挿脱しても撮像面の同焦位置の変化がなく、変倍による像の劣化が少なく、操作性や性能を向上することができる。
- [0004] また、従来、生体、臓器または組織の観察では、顕微鏡や実体顕微鏡を使用し、生体、臓器または組織の上面または下面から照明して蛍光像、反射像または透過像を得ている。また、内視鏡を用いた反射像や蛍光像の観察では、生体内で照明を行ない、生体内で撮像を行なっている。

特許文献1：特開平7-104192号公報（図1等）

発明の開示

- [0005] しかしながら、従来の顕微鏡観察装置は、アフォーカル変倍リレーレンズの変倍によって観察倍率を変更するものであるため、広い倍率範囲にわたる変倍が困難である。すなわち、小さい倍率から大きい倍率まで、同一の対物レンズおよび結像レンズを使用しているため、小さい倍率の場合には開口数が過度に小さくなって解像度が低下してしまう不都合がある。
- [0006] また、従来の観察装置では、観察される試料が生体、臓器または組織である場合、これらの厚さが厚くなるほど、照明光は吸収されやすくなるため、生体、臓器または組

織内の観察したい部位を効率よく照明することは困難になる。

[0007] また、生体。臓器または組織が厚くなるほど、自家蛍光が多くなるため、生体、臓器または組織内の観察したい部位を解像度よく観察することは困難になる。

[0008] この発明は上述した事情に鑑みてなされたものであつて、倍率を小さくしても開口数を過度に小さくすることなく、高い解像度で画像を取得することができ、観察精度を向上することができる観察装置および蛍光観察装置を提供することを目的としている。

[0009] また、本発明は、生体、臓器または組織を効率よく照明し解像度よく観察する技術を提供することを目的としている。

[0010] 上記目的を達成するために、本発明は以下の手段を提供する。

本発明の第1の態様は、励起光または照明光をステージに載置された試料に照射する光源と、ステージに対向配置され、試料からの蛍光または反射光を集光する対物レンズと、該対物レンズの試料上の像を結像させる結像レンズと、該結像レンズにより結像された試料上の像を撮像する撮像手段とを備え、倍率の異なる対物レンズが複数備えられるとともに、該対物レンズを切り替える対物レンズ切替機構が設けられ、倍率の異なる結像レンズが複数備えられるとともに、該結像レンズを切り替える結像レンズ切替機構が設けられている観察装置である。

[0011] この態様によれば、光源から発せられた励起光または照明光が試料に向けて照射されると、試料において発せられた蛍光または反射光が対物レンズに入射されて集光されるとともに、結像レンズに入射されることにより結像されて撮像手段によって撮像される。試料の像を倍率を変えて観察したい場合には、対物レンズ切替機構を作動させることにより対物レンズが切り替えられる。そして、結像レンズ切替機構を作動させることにより、対物レンズに適合する結像レンズを選択することが可能となる。その結果、低倍率の場合においても開口数を過度に小さくしてしまうことがなく、高い解像度で画像を取得することが可能となる。

[0012] 上記態様においては、試料を照明する照明光をリレーするリレー光学系と、前記結像レンズに保持され、前記光源からの照明光を前記リレー光学系に向けて偏向する反射部材とを有することとしてもよい。

このようにすることで、照明光の経路を試料から戻り光の経路から分離することができる。したがって、照明光を対物レンズに通過させずに済み、対物レンズにおける自家蛍光の発生を低減することができ、その結果、コントラストのよい画像を取得することができる。また、例えば、照明光が励起光で戻り光が蛍光の場合、励起光と蛍光とを分離するダイクロイックミラーが小さくて済み、安価な照明システムを提供することができる。

- [0013] また、上記態様においては、前記試料を照明する照明光をリレーするリレー光学系と、複数のダイクロイックミラーおよび光源からの照明光を前記リレー光学系に向けてに向けて偏向する反射部材を保持して選択的に光源に対向配置させる回転ターレットとを有することとしてもよい。

このようにすることで、観察方法に合わせて、同軸照明と偏射照明とを自由に切り替え可能な照明システムを提供することができる。

- [0014] また、上記構成においては、前記リレー光学系が、対物レンズまたは対物レンズ切替機構に保持されていることとしてもよい。

このようにすることで、各対物レンズの観察範囲を無駄なく照明することができ、効率のよい照明システムを実現することができる。

- [0015] さらに、上記構成においては、前記リレー光学系が、光源からの照明光を2以上に分割し、分割された2以上の照明光を標本に対して別々の方向から照射することが好ましい。

このようにすることで、試料にできる影の発生を低減でき、コントラストのよい観察像を取得可能な照明システムを実現することができる。

- [0016] また、上記態様においては、高倍率の対物レンズと高倍率の結像レンズとが選択されたときに、これら高倍率の対物レンズと高倍率の結像レンズとの間の光軸上に挿入配置されるズーム機構を備えることとしてもよい。

また、上記構成においては、低倍率の対物レンズと低倍率の結像レンズとが選択されたときに、前記ズーム機構が、前記光軸上から取り外し可能に設けられていることが好ましい。

- [0017] 高倍率の対物レンズと高倍率の結像レンズとが選択された場合には、開口数を比

較的大きく確保できるので、ズーム機構を挿入して倍率を連続的に変更することができる。この場合に、低倍率の対物レンズと低倍率の結像レンズとが選択された場合には、ズーム機構を光軸上から取り外すことにより、開口数を確保する対物レンズと結像レンズとの組合せを採用することができる。ズーム機構のみによって高倍率から低倍率まで倍率を変化させる場合には、低倍率側における開口数が過度に小さくなるため、ズーム機構を取り外すことにより、そのような弊害を防止することができる。

[0018] また、上記構成においては、前記結像レンズの結像位置を調整する同焦調整機構を備えることが好ましい。

組み合わせる結像レンズと対物レンズ、あるいはズーム機構の個体差により、結像レンズによる結像位置が変動した場合に、同焦調整機構の作動により、これを補正して、さらに鮮明な画像を得ることができる。

[0019] また、本発明の第1の態様においては、高倍率の結像レンズに、該結像レンズと前記撮像手段との間の光路を迂回させ、高倍率の結像レンズから撮像手段の像位置までの直線距離を低倍率の結像レンズのそれに一致させる光路迂回手段が設けられていることが好ましい。

結像レンズと対物レンズとは、その後ろ側焦点位置を略一致させた位置関係、すなわち、テレセントリックな位置関係にすることにより、収差等の光学性能を向上することができる。本発明の第1の態様のように、倍率の異なる結像レンズを、上記位置関係を維持したまま切り替えると、焦点距離の相違により高倍率の場合に光路長が長くなる。そこで、光路迂回手段を作動させて、高倍率の結像レンズから撮像手段の像位置までの直線距離を低倍率の結像レンズのそれに一致させることにより、撮像手段を移動させることなく、すべての倍率において鮮明な画像を得ることができる。

[0020] また、上記構成においては、前記光路迂回手段に、その光路長を調整可能な光路長調整手段が設けられていることとしてもよい。

また、上記構成においては、前記光路迂回手段に、その光軸の傾斜角度を調整可能な角度調整手段が設けられていることが好ましい。

結像レンズを異ならせる場合等に、レンズの個体差により上記光路長や光軸が変動することが考えられるため、光路長調整手段の作動により、光路長を基準となる結

像レンズのそれと一致させ、あるいは角度調整手段の作動により、結像レンズの光軸が正確に撮像手段に向かうように角度を調整することができる。

- [0021] また、上記第1の態様においては、前記対物レンズの光軸方向位置を調整する対物同焦調整機構を備えることとしてもよい。

対物同焦調整機構の作動により、対物レンズの前記結像レンズの結像位置と共役な位置を調整することにより、レンズの個体差を補正することができる。

- [0022] また、上記第1の態様においては、前記対物レンズ、ズーム機構および結像レンズが、鉛直方向に沿って配置される同一の軸線回りに回転可能に取り付けられていることとしてもよい。このようにすることで、切替機構をコンパクトに構成することができる。

- [0023] また、上記第1の態様においては、前記対物レンズ、ズーム機構および結像レンズが、鉛直方向に沿って配置される2つ以上の軸線回りに回転可能に取り付けられ、前記対物レンズと前記ズーム機構とが異なる軸線回りに回転可能に取り付けられていることとしてもよい。

倍率の異なる対物レンズは、焦点位置の相違によって光軸方向にずれた位置に配置される。高倍率側の対物レンズは試料に近接して配置することができるが低倍率側の対物レンズは試料から離れた位置に配置される。対物レンズとズーム機構とを異なる軸線回りに回転させることにより、同時に使用されない低倍率側の対物レンズとズーム機構とを光軸方向に干渉する位置に設定することも可能となり、高さ方向にコンパクトに構成することが可能となる。

- [0024] また、上記構成においては、水平に設置されるベースと、該ベースから鉛直方向に前記軸線に沿って延びる2つ以上の支柱と、これらの支柱の上端に掛け渡される梁部材とを備え、前記撮像手段が、前記梁部材に固定されていることとしてもよい。

このようにすることで、2つ以上の支柱により支持された梁部材に撮像手段を安定して支持させることができ、撮像手段の振動を抑えて、観察精度を向上することができる。

- [0025] さらに、上記構成においては、前記光軸が、前記2つ以上の支柱の軸線を含む平面から離れた位置に配置されていることが好ましい。このようにすることで、2本以上

の支柱を相互に近接して配置することができ、幅方向にコンパクトに構成することが可能となる。

- [0026] また、前記対物レンズ、ズーム機構および結像レンズが、鉛直方向に沿って配置される1または2以上の軸線周りに回転可能に取り付けられている上記構成のいずれかにおいては、前記対物レンズ切替機構、ズーム機構および結像レンズ切替機構が、前記支柱に上方から嵌合されて支柱に固定される筒状の固定ブラケットと、これら対物レンズ切替機構、ズーム機構または結像レンズ切替機構を固定する可動ブラケットと、該可動ブラケットを固定ブラケットに対して水平回転可能に組み付けるベアリングとからなる組立体により、支柱の軸線回りに回転可能に取り付けられていることが好ましい。

このように構成することで、外部で組み立てた組立体の固定ブラケットを支柱に嵌合させて固定することにより、支柱に可動ブラケットを回転可能に支持させることができる。したがって組み立てが容易であり、製造、保守、調整等を容易に行うことができる。

- [0027] さらに、前記対物レンズ、ズーム機構および結像レンズが、鉛直方向に沿って配置される1または2以上の軸線周りに回転可能に取り付けられている上記構成のいずれかにおいては、前記ベースが、前記ステージを固定する第1ベースと、該第1ベースの上方に間隔をあけて配置された第2ベースとを備え、これら第1ベースと第2ベースとが間隔部材によって固定されているとともに、該第2ベースに前記支柱が固定されていることが好ましい。

このように構成することで、第2ベースに固定した支柱の間隔とは無関係に間隔部材の間隔寸法を決定することができる。その結果、間隔部材の間隔寸法を大きくしてステージ回りのスペースを確保することにより、試料を取り扱う際の操作性を向上することができる。

また、前記間隔部材を交換可能とすることにより、試料の大きさに合わせて、間隔部材を長さの異なるものに交換し、ステージ回りのスペースを確保することが可能となる。

- [0028] さらに、上記構成においては、前記ステージに、試料を固定したトレー部材を位置

決め状態に固定可能であることとしてもよい。

このようにすることで、ステージ以外の場所においてトレー部材の上に試料を固定しておき、試料を固定したトレー部材をステージに固定することができる。ステージ回りのスペースは、対物レンズが近接しているため、比較的狭くなりがちであるので、実験小動物等の試料を生きたまま固定する作業を行うには操作性が悪い場合がある。そこで、このような作業を外部で行い、トレー部材をステージに取り付ける作業のみを対物レンズ下で行うことにより、容易に観察準備を行うことができる。

[0029] さらに、上記構成においては、前記トレー部材が、透明または光を吸収する材質からなることが好ましい。

このようにすることで、試料の上方から照射する照明光のうち、試料を外れてトレー部材に当たる照明光が、トレー部材を透過しあるいはトレー部材において吸収されるので、迷光として対物レンズ側に戻るのを防止することができる。

[0030] さらに、上記第1の態様においては、前記撮像手段が交換可能に設けられていることが好ましい。

このようにすることで、試料の種類や観察方法にあわせた撮像手段を選択して使用することができ、観察目的に適した画像を得ることができる。

[0031] 上記第1の態様においては、前記撮像手段が、前記光軸回りに回転可能に設けられていることが好ましい。

撮像手段を光軸回りに回転させることにより、得られる画像の向きを任意に選択することができる。また、撮像手段をモニタに接続してリアルタイムに観察する場合には、モニタ上に映る画像の向きを任意に選択でき、見やすい方向からの観察を行うことが可能となる。

[0032] また、本発明の第2の態様は、ステージに載置された試料に励起光を照射するレーザ光源と、ステージに対向配置され試料からの蛍光を拡大する対物レンズと、該対物レンズにより拡大された試料からの蛍光を結像させる結像レンズとを含む複数のレンズ群と、前記結像レンズにより結像された試料からの蛍光を撮像する撮像手段と、前記レンズ群を切り替えるレンズ群切替機構とを備える蛍光観察装置である。

[0033] この態様によれば、倍率を変更して観察を行いたい場合に、対物レンズと結像レン

ズとを含むレンズ群をレンズ群切替機構の作動によって切り替えるので、低倍率の観察を行う場合においても開口数を過度に小さくすることなく明るい蛍光像を得ることができる。

[0034] 上記態様においては、撮像された蛍光にスペクトラルデコンボリューション処理を施す処理手段を備えることとしてもよく、前記処理手段が、スペクトラルブラインドデコンボリューション処理を施すこととしてもよい。

[0035] 本発明の第3の態様は、生体、臓器または組織の観察装置に向けられている。この第3の態様の観察装置は、生体、臓器または組織を内から照明するための照明装置と、生体、臓器または組織を外から撮影して生体、臓器または組織の透過像と蛍光像の少なくとも一方の光学像を取得するための撮影装置とを備えている。照明装置は、照明光または励起光を発する光源と、照明光または励起光を外部に射出する光射出部とを備えていてもよく、光射出部は生体、臓器または組織に導入可能である。

[0036] 本発明の第4の態様は、生体、臓器または組織の観察方法に向けられている。この態様の観察方法は、照明光または励起光を外部に射出する光射出部を生体、臓器または組織に導入し、光射出部から照明光または励起光を射出して生体、臓器または組織を内から照明し、生体、臓器または組織を外から撮影して生体、臓器または組織の透過像と蛍光像の少なくとも一方の光学像を取得し、取得した光学像の画像を表示装置に表示する。

[0037] 本発明の第5の態様は、生体、臓器または組織を用いた実験方法に向けられている。この態様の実験方法は、照明光または励起光を外部に射出する光射出部を生体、臓器または組織に導入し、光射出部から照明光または励起光を射出して生体、臓器または組織を内から照明し、生体、臓器または組織を外から撮影して生体、臓器または組織の蛍光像を取得し、取得した蛍光像の画像を他の画像と比較して生体、臓器または組織内の蛍光物質の量や面積の経時的変化を比較したり検討したりする。

[0038] 本発明の第1および第2の態様によれば、倍率の変更に応じて対物レンズを切り替えるのと同時に、結像レンズも切り替えることができる。特に、試料を低倍率で観察しようとする場合に、対物レンズを低倍率の対物レンズに切り替えるとともに結像レンズも低倍率の結像レンズに切り替えることにより、開口数を過度に小さくすることなく確

保し、得られる画像の解像度の低下を抑制して観察精度を向上することができるという効果を奏する。

- [0039] 本発明の第3ないし第5の態様によれば、生体、臓器または組織を効率よく照明し解像度よく観察する技術が提供される。

図面の簡単な説明

- [0040] [図1]図1は、本発明の第1の実施形態に係る顕微鏡観察装置を示す斜視図である。
- [図2]図2は、図1の顕微鏡観察装置におけるステージ上のトレー部材を示す一部を破断した縦断面図である。
- [図3]図1の顕微鏡観察装置の低倍率の対物レンズユニットを示す縦断面図である。
- [図4]図3と同様の他の低倍率の対物レンズユニットを示す縦断面図である。
- [図5]図3と同様の他の低倍率の対物レンズユニットを示す縦断面図である。
- [図6]図1の顕微鏡観察装置の高倍率の対物レンズユニットを示す縦断面図である。
- [図7]図1の顕微鏡観察装置の第2アームの取付構造を示す一部を破断した縦断面図である。
- [図8]図1の顕微鏡観察装置のカメラの取付構造を示す一部を破断した縦断面図である。
- [図9]図8の取付構造を示す平面図である。
- [図10]図1の顕微鏡観察装置の支柱と間隔部材の配置を説明する平面図である。
- [図11]図1の顕微鏡観察装置のカメラの光軸の配置領域を示す平面図である。
- [図12]AからCは、図1の顕微鏡観察装置の光路迂回手段を説明する模式図である。
- [図13]図12の光路迂回手段の変形例を示す模式図である。
- [図14]図12の光路迂回手段の他の変形例を示す模式図である。
- [図15]図1の顕微鏡観察装置の結像レンズユニットの取付構造を示す一部を破断した縦断面図である。
- [図16]本発明の第2の実施形態に係る顕微鏡観察装置を示す斜視図である。
- [図17]本発明の第3の実施形態に係る顕微鏡観察装置を示す全体構成図である。
- [図18]図17の顕微鏡観察装置における観察手順を示すフローチャートである。

[図19]本発明の第4の実施形態に係る顕微鏡観察装置を示す斜視図である。

[図20]図19の顕微鏡観察装置による偏射照明を説明する部分的な縦断面図である。

。

[図21]図19の顕微鏡観察装置による高倍率観察時の状態を示す斜視図である。

[図22]本発明の第5の実施形態に係る顕微鏡観察装置を示す斜視図である。

[図23]図22の顕微鏡観察装置による同軸照明を説明する部分的な縦断面図である。

。

[図24]図22の顕微鏡観察装置による偏射照明を説明する部分的な縦断面図である。

。

[図25]本発明の第6の実施形態に係る顕微鏡観察装置を示す部分的な縦断面図である。

[図26]本発明の第7の実施形態に係る顕微鏡観察装置を示す部分的な縦断面図である。

[図27]本発明の顕微鏡観察装置におけるステージの第1の変形例を示す斜視図である。

[図28]図27のステージの縦断面図である。

[図29]本発明の顕微鏡観察装置におけるステージの第2の変形例を示す斜視図である。

[図30]図29のステージの縦断面図である。

[図31]本発明の顕微鏡観察装置におけるステージの第3の変形例を示す斜視図である。

[図32]図31のステージの縦断面図である。

[図33]本発明の顕微鏡観察装置におけるステージの第4の変形例を示す斜視図である。

[図34]本発明の第8の実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。

[図35]図34に示された結像光学系ターレットの平面図である。

[図36]本発明の第8の実施形態の観察装置による観察のフローチャートを示している。

。

[図37]本発明の第9の実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。

[図38]本発明の第10の実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。

[図39]本実施形態の観察装置による観察のフローチャートを示している。

[図40]本実施形態の観察装置による別の観察のフローチャートを示している。

[図41]本発明の第11の実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。

[図42]本発明の第12の実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。

[図43]本発明の第13の実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。

[図44]本発明の第14の実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。

発明を実施するための最良の形態

[0041] (第1の実施形態)

本発明の第1の実施形態に係る顕微鏡観察装置について、図1～図15を参照して、以下に説明する。

本実施形態に係る顕微鏡観察装置1は、図1に示されるように、マウス等の実験小動物その他の試料Aに照射する光を発生する光源2と、試料Aを載せるステージ3と、試料Aからの戻り光を拡大する対物レンズユニット4a～4dと、対物レンズユニット4a～4dにより拡大された試料A上の像を拡大して結像させる結像レンズユニット5a, 5bと、結像レンズユニット5a, 5bにより結像された試料A上の像を撮像するカメラ(撮像手段)6とを備えている。

[0042] ステージ3は、水平に設置されるベース7に設けられている。ベース7は、水平な設置面に設置される第1ベース7aと、該第1ベース7aの上方に間隔をあけて水平に配置される第2ベース7bとを備えている。第1ベース7aと第2ベース7bとの間には、両者間の間隔寸法を決定する複数の間隔部材8が交換可能に配置されている。

[0043] ステージ3は、第1ベース7a上に設置されており、搭載した試料Aを水平2方向および鉛直方向に移動させることができるようになっている。また、ステージ3には、図2に示されるように、貫通孔3aが設けられており、試料Aを載置したトレイ9を位置決め状態に嵌合させるようになっている。本実施形態において、トレイ9は透明な材質あるいは光を吸収する黒色の部材により構成されている。

[0044] 第2ベース7bは、ステージ3よりも上側に配置されており、ステージ3の全動作範囲

にわたって、上方の空間を遮らないように切り欠かれている。また、前記間隔部材8は、ステージ3の周囲に、ステージ3の動作範囲よりも十分に広い間隔をあけて配置されている。これにより、作業者がステージ3上に試料Aを載置する際、あるいはステージ3上の試料を操作する際に、邪魔にならないように広いスペースが形成されている。

[0045] 第2ベース7bの上面からは、2本の支柱10, 11が鉛直方向に延びている。2本の支柱10, 11の上端は、これらの支柱10, 11に掛け渡すように上部プレート(梁部材)12によって連結されている。これにより、第2ベース7b上に、2本の支柱10, 11と上部プレート12とからなる門型のフレームが構成されている。

[0046] 前記対物レンズユニット4a～4dは、第1の支柱10に、該支柱10の鉛直軸線回りに回転可能に取り付けられたターレット13に取り付けられている。

対物レンズユニット4a～4dは、このターレット13に、周方向に間隔をあけて固定されている。これらの対物レンズユニット4a～4dは、図3～図6に示されるように、相互に倍率の異なるものであって、例えば、書庫距離の短いものから順に、50mm、90mm、180mmおよび300mmの焦点距離を有している。操作者は、必要に応じてターレット13を回転させることにより、所望の焦点距離を有する対物レンズユニット4a～4dを選択することができるようになっている。これらの図においては、レンズは省略して示している。

[0047] 前記結像レンズユニット5a, 5bは、第2の支柱11に、該支柱11の鉛直軸線回りに回転可能に取り付けられた2本の第1アーム14の先端にそれぞれ、低倍率用の結像レンズユニット5aと高倍率用の結像レンズユニット5bが取り付けられている。低倍率用の結像レンズユニット5aは75mmの焦点距離を有し、高倍率用の結像レンズユニット5bは210mmの焦点距離を有している。

[0048] また、第2の支柱11には、高倍率側において倍率を連続的に変更するためのズーム機構15および高倍率観察時に落射照明を行うための照明装置16が、支柱11の鉛直軸線回りにそれぞれ別々に回転可能に取り付けられている。図に示す例では、ズーム機構15は、第2の支柱11に回転可能に取り付けられた第2アーム17の先端に取り付けられている。また、照明装置16は、第2の支柱11に回転可能に取り付けら

れたブラケット18に固定されている。これら対物レンズユニット4a～4d、結合レンズユニット5a, 5bおよび高倍率の場合におけるズーム機構15を組み合わせたときの総合倍率は、1.26倍～16.2倍である。

[0049] これらターレット13、第1アーム14、ブラケット18、第2アーム17は、それぞれ、図7に示されるように、支柱10, 11に嵌合される筒状の固定ブラケット19にベアリング20を介して回転可能に取り付けられることにより組立体21を構成している。図7は第2アーム17を例に挙げて説明している。これら組立体21は、上部プレート12を取り外した状態で、第1の支柱10または第2の支柱12の上端から挿入されて、それぞれ所定の位置に配置され、そこで、半径方向から止めネジ22を締結することにより支柱10, 11に対して固定ブラケット19を固定し、その位置でそれぞれ水平回転できるようになっている。

[0050] また、各組立体21は、同じく各支柱10, 11の上端から挿入されて、第2ベース7b上面、組立体21上面等に突き当てられることにより位置決めされるスリーブ23の上面に直接、または調整用スペーサ(図示略)を介して突き当てられることにより、上下方向に位置決めされる。すなわち、上部プレート12を取り外した状態の支柱10, 11の上端から組立体21およびスリーブ23を挿入して積み重ねるようにして、簡単に位置決め状態に組み立てることができるようになっている。

[0051] 前記カメラ6は、図8に示されるように、上部プレート12に、光軸Cを鉛直下向きに配して固定されている。上部プレート12とカメラ6との間には、吸収フィルタ24が配置されている。吸収フィルタ24は、鉛直軸線回りに回転されるターレット25に複数種類のものが取り付けられており、撮像したい光のみを通過させるようになっている。

[0052] 吸収フィルタ24のケーシング26には、図8および図9に示されるように、雌アリ形状部分27aを有する取付孔27が設けられている。カメラ6には、上記取付孔27に挿入して止めネジ28で水平方向に押しつけることにより、雌アリ形状部分27aに係合されるアリ形状のボス部29が設けられている。ボス部29は、先端に向かって外径寸法が広がるテーパ状に形成されており、図9に矢印で示されるように止めネジ28を緩めることによって雌アリ形状部分27aと係合状態を維持したままカメラ6を光軸C回りに回転させることができるようになっている。

[0053] カメラ6の光軸Cは、2つの支柱10, 11の間に配置されている。光軸の位置は、図11に斜線で示されているように、2つの支柱10, 11の軸線間の距離をL、第1の支柱10の軸線を中心とした対物レンズユニット4a～4dの光軸の回転半径をA、対物レンズユニット4a～4dの最外形の描く円弧の半径をB、第2の支柱11の軸線を中心とした結像レンズユニット5a, 5bおよびズーム機構15の光軸の回転半径をC、これら結像レンズユニット5a, 5bおよびズーム機構15の最外形の描く円弧の半径をD、第1の支柱の半径を r_1 、第2の支柱11の半径を r_2 として以下の式を満たす範囲に設定された半径Aの円と半径Cの円とが交わる点に配置する。

$$C < D < L - r_1 \quad \cdots (1)$$

$$L - C < A < B < L - r_2 \quad \cdots (2)$$

[0054] 本実施形態においては、カメラ6の光軸Cは、この領域内のうち、2つの支柱10, 11の軸線を含む平面内に配置されておらず、図10に示されるように、この平面から離れた位置に配置されている。第1の支柱10の軸線回りにターレット13を回転して、任意に選択した対物レンズユニット4a～4dをカメラ6の光軸Cに一致する位置に配置し、第2の支柱11の軸線回りに第1アーム14を回転して、対物レンズユニット4a～4dに適合する結像レンズユニット5a, 5bを選択してカメラ6の光軸Cに一致する位置に配置することができるようになっている。

[0055] また、高倍率の対物レンズユニット4dおよび結像レンズユニット5bが選択されたときには、第2の支柱11の軸線回りに第2アーム17を回転して、ズーム機構15をカメラ6の光軸Cに一致する位置に配置することができるようになっている。このとき、対物レンズユニット4d、結像レンズユニット5bおよびズーム機構15は、支柱10, 11に干渉することなく回転させることができるとともに、ターレット13やアーム14, 17の寸法を小さくすることなく、支柱10, 11間距離Lを小さくすることが可能となる。

[0056] また、一般に対物レンズ4a～4dと結像レンズ5a, 5bとは、それらの後ろ側焦点位置が略一致する位置関係に配置することが光学性能を向上する上で好ましい。本実施形態に係る顕微鏡観察装置1においては、そのような位置関係を達成すると、図12Aに示されるように、高倍率の対物レンズユニット4aおよび結像レンズユニット5aが選択されたときと、図12Bに示されるように低倍率の対物レンズユニット4dおよび結

像レンズユニット5bが選択されたときとで、各レンズユニットの焦点距離の差により、対物レンズユニット4a～4dの結像位置から結像レンズユニット5a, 5bの結像位置までの距離L1, L2が相違することになる。

[0057] そこで、本実施形態に係る顕微鏡観察装置1は、図12Cに示されるように、結像位置間の距離L1が長い高倍率の結像レンズユニット5aに、光路を屈曲させて迂回させることにより、結像位置間の直線距離L2を低倍率側の距離L2に一致させるプリズム(光路迂回手段)30を備えている。これにより、上部プレート12に固定したカメラ6を移動させることなく、低倍率から高倍率に至るまで、鮮明な画像を撮影することができるようになっている。

[0058] なお、プリズム30を水平な軸線回りに回転させる回転機構、例えば、モータや調節つまみを設けることにより、プリズム30の製造誤差等の個体差による光軸の傾斜を補正することにしてもよい。

また、図13に示されるように、光路迂回手段として、2個以上のプリズム31, 32を組み合わせて構成したものを採用し、プリズム31, 32間の距離を矢印の方向に調整する調整機構(図示略)を設けることでプリズム31, 32の個体差による光路長の変動を補正することにしてもよい。さらに、図14に示されるように、光路迂回手段として3個のプリズム31, 33, 34を使用し、迂回させた光路をカメラ6に向かう鉛直光路に戻すように偏向させる最後のプリズム34を水平軸線回りに回転させる回転機構(図示略)を設けることにより、上述した光軸Cの傾斜を補正することにしてもよい。このようにすることで、カメラ6に向かう最後の光路の傾斜のみを調節できるので、光路を複雑に変化させることなく、簡易に精度のよい補正を行うことが可能となる。

[0059] また、本実施形態に係る顕微鏡観察装置1においては、対物レンズユニット4a～4dおよび結像レンズユニット5a, 5bに、これらレンズユニットの焦点位置を調整する対物同焦機構35および結像同焦機構36が設けられている。

図3～図5に示される対物レンズユニット4a～4cの場合は、対物同焦機構35は、ターレット13に設けたネジ孔13aに締結されることにより固定され雌ネジ37aを有する固定ブラケット37と、対物レンズユニット4a～4cに固定され前記雌ネジ37aに締結される雄ネジ38aを有する可動ブラケット38と、これらのブラケット37, 38の相対変位を

固定する止めネジ39とから構成されている。

- [0060] なお、図6に示される高倍率用の対物レンズユニット4dには、対物同焦機構35は設けられていない。本実施形態の場合には、高倍率用の対物レンズユニット4dと結像レンズユニット5bとの組合せは1通りであるため、対物レンズを異ならせる必要がない。しかしながら、このような対物レンズユニット4dに対物同焦機構を設けてもよく、また、高倍率用の対物レンズユニット4dとして複数の対物レンズユニットを使用する場合には、低倍率の場合と同様の対物同焦機構35を設けることが好ましい。
- [0061] 結像同焦機構36は、図15に示されるように、第1アーム14に固定される固定ホルダ40と、該固定ホルダ40に対し水平方向に移動可能に固定される水平調整用ホルダ41と、該水平調整用ホルダ41に対し上下方向に移動可能に固定され結像レンズユニット5a, 5bを固定する上下調整用ホルダ42とを備えている。水平調整用ホルダ41は、固定ホルダ40の下面に取り付けられ、固定ネジ43を緩めることで、水平調整用ホルダ41に設けた孔44と固定ネジ43との隙間分だけ水平方向に結像レンズユニット5a, 5bを移動させ、固定ネジ43を締結することで、その調整された水平位置に結像レンズユニット5a, 5bを位置決めすることができるようになっている。上下調整用ホルダ42は、水平調整用ホルダ41に設けた雌ネジ41aに螺合する雄ネジ42aを有し、雌ネジ41aに対して雄ネジ42aを回転させることで結像レンズユニット5a, 5bを上下方向に移動させ、止めネジ45を締結することで結像レンズユニット5a, 5bをその調整された上下方向位置に固定することができるようになっている。
- [0062] 前記照明装置16は、外部に配置された光源2に光ファイバ46によって接続されている。ズーム機構15の上端には照明装置16から発せられた光を鉛直下方に反射して、ズーム機構15、対物レンズユニット4dを介して試料Aに照射させるダイクロイックミラー47が設けられている。また、光源2には、スイッチ48および光ファイバ49を介して試料A全体を照明するための第2の照明装置50がステージ3近くに配置されている。スイッチ48は、ガルバノミラー、あるいはシャッタのような任意の装置でよい。低倍率の対物レンズユニット4aおよび結像レンズユニット5aが選択された場合には、スイッチ48により第2の照明装置50に光が送られ、試料A全体に照射されるようになっている。

[0063] このように構成された本実施形態に係る顕微鏡観察装置1の作用について、以下に説明する。

まず、本実施形態に係る顕微鏡観察装置1を用いて、実験小動物等の試料Aを観察するには、顕微鏡観察装置1の外部においてトレー部材9に試料Aを固定し、試料Aが固定されたトレー部材9をステージ3に設けられた貫通孔3aに嵌合させて位置決めする。この場合に、第1ベース7aと第2ベース7bとの間に十分なスペースが確保されているので、トレー部材9の設置作業を容易に行うことができる。また、ステージ3の作動による試料Aの動作範囲も十分に確保されているので、観察者は、試料Aの観察位置を自由に変更して観察を行うことができる。

[0064] 次に、このようにして位置決めされた試料Aを低倍率で観察する場合には、第1の支柱10に取り付けられているターレット13を回転させて低倍率の対物レンズユニット4aをカメラ6の光軸Cに一致する位置に移動させる。低倍率の観察においては、ズーム機構15を使用しないので、図3に示されるように、ターレット13の上方に大きく突出する対物レンズユニット4aを採用でき、これによって、対物レンズの開口数が過度に小さくなるのを防止することができる。

また、第2の支柱11に取り付けられている第1アーム14を回転させて低倍率の結像レンズユニット5aをカメラ6の光軸Cに一致する位置まで移動させる。これにより、低倍率での観察に適した対物レンズユニット4aと結像レンズユニット5aとの組合せが選択される。

[0065] そして、スイッチ48を第2の照明装置50側に切り替えて、光源2から発せられた光を試料A全体に照射し、試料Aからの戻り光を対物レンズユニット4aおよび結像レンズユニット5aを介してカメラ6に結像させる。この場合において、結像レンズユニット5aには、光路迂回手段としてプリズム30が配置されているので、結像レンズユニット5aを透過した光は、上部プレート12に取り付けられているカメラ6に結像されることになる。

[0066] また、試料Aの観察倍率を大きくするには、ターレット13を回転させて、他の対物レンズユニット4b～4dを選択する。この場合に、本実施形態に係る顕微鏡観察装置1においては、低倍率の対物レンズユニット4a～4cは3種類用意されているので、結

像レンズユニット5aは変更することなく対物レンズユニット4b, 4cのみを変更することにより倍率を変更することができる。このようにして対物レンズユニット4a～4cを変更すると、各レンズユニット4a～4d, 5aの個体差等により、対物レンズの、結像レンズの結像位置と共役な位置が変動する場合があるが、本実施形態によれば、対物同焦調整機構35、結像同焦調整機構36により微調整することにより、精度よく調整されることになる。したがって、どの倍率においても精度よく焦点合わせされた鮮明な画像を得ることができる。

- [0067] また、試料Aを高倍率で観察する場合には、まず、ターレット13を回転させて、高倍率の対物レンズユニット4dをカメラ6の光軸Cに一致する位置まで移動させる。これにより、ターレット13上方に突出していた低倍率の対物レンズユニット4a～4cがカメラ6の光軸Cから取り外された位置に配置される。次いで、低倍率の対物レンズユニット4a～4cが取り外されたことによりカメラ6の光軸Cの高倍率の対物レンズユニット4dの上方に形成されたスペースに、第2アーム17を回転させることによりズーム機構15を挿入する。また、第1アーム14を回転させることにより、高倍率の結像レンズユニット5bをカメラ6の光軸Cに一致する位置に配置することができる。

これにより、高倍率の観察に適した対物レンズユニット4d、ズーム機構15および結像レンズユニット5bの組合せが構成される。

- [0068] このように構成された高倍率のレンズユニット4d, 5b, 15を用いて試料Aを観察するには、上記と同様にしてステージ3上に載せた試料Aの観察位置を、ステージ3の作動によってカメラ6の光軸Cに一致させる。次いで、スイッチ48の作動により光源2から発せられた光を第1の照明装置16側に送り、ズーム機構15の上端に設けられたダイクロイックミラー47によって偏向して試料Aに向かわせる。ズーム機構15、対物レンズユニット4dを透過して試料Aを照射することにより試料Aから発せられた戻り光は、対物レンズユニット4dにより集光され、さらに試料Aの像がズーム機構15によって拡大され、ダイクロイックミラー47を透過して結像レンズユニット5bによりカメラ6に結像される。観察者は、必要に応じてズーム機構15を作動させ、任意の倍率に設定して観察を行うことができる。またこの際に、任意に選択された吸収フィルタ24を通過せられることにより、所望の波長の光のみがカメラ6によって撮像されることになる。

[0069] このように、本実施形態に係る顕微鏡観察装置1によれば、ターレット13の回転により、簡易に対物レンズユニット4a～4dを切り替えることができるとともに、第1アーム14の回転により、対物レンズユニット4a～4dに適合する結像レンズユニット5a, 5bを選択的に切り替えることができる。これにより、対物レンズユニット4a～4dのみならず結像レンズユニット5a, 5bによっても倍率を変更することができる。また、低倍率の場合に開口数を過度に小さくすることがない。

[0070] この場合において、対物レンズユニット4a～4dと結像レンズユニット5a, 5bの組合せを変更するため、レンズユニットの個体差等によって焦点ずれを生ずることが考えられるが、本実施形態によれば、対物レンズユニット4a～4dおよび結像レンズユニット5a, 5bにそれぞれ同焦調節機構35, 36が設けられているので、対物レンズおよび結像レンズの転換時に観察像のピントずれがないように対物レンズおよび結像レンズの配置を簡易に補正することができる。

また、焦点距離の長い結像レンズユニット5a、すなわち、高倍率側の結像レンズユニット5aには光路迂回手段30が設けられているので、カメラ6の位置を変更することなく、低倍率から高倍率まで鮮明な画像を得ることができるとともに、試料Aからカメラ6までの直線距離を小さくすることができる。また、光路迂回手段30において同焦調整を行うことにより、結像レンズユニット5bを動かす必要がなく、簡易に調整できるといふ利点がある。

[0071] また、高倍率側の対物レンズユニット4dと結像レンズユニット5bとの間に配置可能なズーム機構15を備えたので、倍率を連続的に変化させて観察を行うことができる。そして、低倍率の対物レンズユニット4a～4cと結像レンズユニット5aとを選択するときには、ズーム機構15をカメラ6の光軸Cから外すことができ、開口数の小さくなる低倍率観察時に観察像を明るくすることができる。

なお、この場合に、ズーム機構15のレンズを小さくすることによりズーム機構15を小型化することができる。

[0072] また、本実施形態に係る顕微鏡観察装置1によれば、第2ベース7b上に設けた2つの支柱10, 11回りにズーム機構15と対物レンズユニット4a～4dとを別々に回転可能に設けたので、同時に使用されることのない低倍率の対物レンズユニット4a～4cと

ズーム機構15とを高さ方向に重複する位置に配置することができる。その結果、高さ方向の寸法を短縮して小型化することができるという利点がある。この場合に、2本の支柱10, 11の軸線を含む平面から離れた位置にカメラ6の光軸Cを配置することにより、2つの支柱10, 11を近接させることができ、幅方向のコンパクト化を図ることができる。

なお、支柱10, 11は2本に限定されるものではなく、3本以上でもよい。

[0073] なお、低倍率の対物レンズユニット4a～4cとズーム機構15とを高さ方向に重複する位置に配置したので、レンズユニット切替時に対物レンズユニット4a～4cとズーム機構15とが干渉することが考えられるが、ズーム機構15の挿脱と、対物レンズユニット4a～4cの挿脱とを機械的にあるいは電氣的に連動させることにより、そのような不都合を解消することとすればよい。また、本実施形態に係る顕微鏡観察装置1の場合のように、高倍率の対物レンズユニット4dとズーム機構15とが1対1に対応している場合には、高倍率の対物レンズユニット4dの上部にズーム機構15を固定してもよい。

[0074] さらに、本実施形態に係る顕微鏡観察装置1によれば、ターレット13、第1アーム14、第2アーム17および第1の照明装置用ブラケット18のように、支柱10, 11に軸線回りに回転可能に取り付けられる部材が、外部において組立体21として構成された後に支柱10, 11の上端から積み重ね式に組み付けられる構造を採用しているので、組立性が良好であり、かつ、他のレンズユニットの追加や変更を簡易に行うことができるという利点がある。

[0075] また、本実施形態に係る顕微鏡観察装置1によれば、ベース7が2段構造に構成され、下方の第1ベース7aにステージ3が設けられ、上方の第2ベース7bに支柱10, 11が取り付けられているので、2つのベース7a, 7b間の間隔部材8を支柱10, 11の間隔寸法にかかわらず広い間隔をあけて配置することができる。その結果、ステージ3周りのスペースを広く確保して、試料Aの操作性を向上しながら、支柱10, 11間距離を近接させて幅方向のコンパクト化を図ることができる。

[0076] さらに、間隔部材8を交換可能とすることにより、第1ベース7aに対する第2ベース7bの高さ位置を任意に設定できる。したがって、ステージ3上に載置する試料Aの大きさに合わせて間隔を設定することができる。

また、試料Aを直接ステージ3上に固定するのではなく、ステージ3に固定されるトレー部材9に試料Aを固定したので、試料Aの操作性がさらに良好である。さらに、トレー部材9を透明または黒色の材質により構成したので、試料Aから外れてトレー部材9に当たる光が、迷光となって対物レンズユニット4a～4dに入射されてしまうことを防止できる。

[0077] また、本実施形態に係る顕微鏡観察装置1によれば、2本の支柱10, 11によって支持された上部プレート12にカメラ6が設置されているので、カメラ6に振動が生じにくく、観察画像のブレが防止できる。また、カメラ6が取り外し可能に設けられているので、観察する試料Aの種類や、観察方法に合わせてカメラ6を選択して使用できる。また、カメラ6をその光軸C回りに回転可能にすることによって、試料Aの方向に合わせてカメラ6の角度を設定できる。

[0078] なお、本実施形態に係る顕微鏡観察装置1全体を暗幕または暗箱内に配置して観察を行うこととすれば、外来光等が対物レンズユニット4a, 4bに入射されることを防止することができる。特に、蛍光観察の場合には、蛍光量が微弱であるため、暗幕または暗箱内における観察が好ましい。ターレット13、第1アーム14、第2アーム17、カメラ6等を任意の駆動手段によって遠隔的に操作することができるようになれば、暗幕内または暗箱内における観察が容易である。また、手動で操作する場合には、暗幕の一部を捲り上げるようにしてもよく、暗箱の一部に開閉可能な窓部を設けることにしてもよい。

[0079] (第2の実施形態)

次に、本発明の第2の実施形態に係る顕微鏡観察装置60について、図16を参照して説明する。本実施形態の説明において、上述した第1の実施形態に係る顕微鏡観察装置1と構成を共通とする箇所に同一符号を付して説明を簡略化する。

本実施形態に係る顕微鏡観察装置60は、図16に示されるように、単一の支柱61にターレット13、アーム17および第2ターレット62が回転可能に取り付けられている点において第1の実施形態に係る顕微鏡観察装置1と相違している。

[0080] すなわち、本実施形態に係る顕微鏡観察装置60は、図16に示されるように、試料Aを搭載するステージ3が固定されたベース7と、該ベース7から鉛直方向に延びる

支柱61と、該支柱61の長さ方向の途中位置に、下から、複数の対物レンズユニット4a～4dを搭載したターレット13、ズーム機構15を搭載したアーム17および複数の結像レンズユニット5a～5cを搭載した第2ターレット62とがそれぞれ独立して支柱61の鉛直軸線回りに回転可能に取り付けられている。支柱61の上端には、上部プレート12が固定されており、この上部プレート12には、鉛直下方に光軸Cを向けたカメラ6が固定されている。なお、光源については省略されている。

[0081] ステージ3上に載せた試料Aを観察する場合には、観察したい倍率に合わせて対物レンズユニット4a～4dおよび結像レンズユニット5a～5cを選択して、カメラ6の光軸Cに一致する位置に配置し、高倍率の観察を行う場合には、さらに、ズーム機構15をカメラ6の光軸Cに一致する位置に配置することにより観察する。倍率の異なる対物レンズ4a～4dに対して、それに適合する結像レンズ5a～5cを選択できる点は第1の実施形態と同様である。

[0082] 本実施形態に係る顕微鏡観察装置60によれば、第1の実施形態に係る顕微鏡観察装置1と比較して構成が簡易である。また、1本の支柱61に全ての光学系がまとめられているので、幅方向にコンパクトに製造することができるという利点がある。また、ベース7に取り付けられたステージ3も周囲を取り囲まれることなく比較的広いスペースに配置することができるので、操作性が良好であるという利点もある。

[0083] (第3の実施形態)

次に、本発明の第3の実施形態に係る顕微鏡観察装置70について、図17を参照して以下に説明する。

本実施形態の説明においても、上述した各実施形態に係る顕微鏡観察装置1, 60と構成を共通とする箇所に同一符号を付して説明を簡略化する。

本実施形態に係る顕微鏡観察装置70は、ベース7に固定された単一の支柱61を有している点において第2の実施形態に係る顕微鏡観察装置60と同様である。

[0084] 本実施形態に係る顕微鏡観察装置70は、図17に示されるように、低倍率の対物レンズユニット4aと結像レンズユニット5aとを組み合わせた第1のレンズ群71と、高倍率の対物レンズユニット4dとズーム機構15と結像レンズユニット5bとを組み合わせた第2のレンズ群72とを備えている。図中、第1のレンズ群71および第2のレンズ群72は

、それぞれ1つずつのみ示しているが、倍率の異なる複数の第1のレンズ群71を備えていてもよい。これらのレンズ群71, 72は、支柱61に回転可能に支持されたターレット13上の同一の回転半径位置に周方向に間隔をあけて固定されている。

[0085] また、本実施形態に係る顕微鏡観察装置70は、蛍光観察装置であって、光源2と、シャッター73と、フィルタターレット74と、スイッチ48とを光源2側に有し、第1、第2の照明装置16, 50がスイッチ48に接続されている。高倍率の観察用に、試料Aに落射照明を行うためのダイクロイックミラー47が、ズーム機構15と結像レンズユニット5bとの間に配置されている。

また、図中、符号75は、光源2、シャッター73、フィルタターレット25, 74、スイッチ48、ステージ3、ターレット13およびカメラ6を制御する制御装置を備えたコンピュータ、符号76はモニターである。

[0086] このように構成された本実施形態に係る顕微鏡観察装置70により試料Aを蛍光観察する場合について、以下に説明する。

第1に、実験小動物等の試料Aに色素を注入し、または蛍光タンパクを注入または発現させた試料Aを作り(ステップS1)、作成された試料Aをステージ3上に載せる(ステップS2)。

次に、任意の倍率を選択し、倍率に応じたレンズ群71, 72をカメラ6の光軸Cに一致させる。そして、倍率に応じて、低倍率の場合には第2の照明装置50により試料A全体に光を照射して明視野像を取得する(ステップS3)。この状態で、ステージ3を動作させて撮像したい位置に試料Aを移動させ、レンズ群71, 72を調整して焦点を合わせる(ステップS4)。

[0087] 次に、蛍光観察をしたい色素を選択して(ステップS5)、フィルタターレット25によって色素に対応する撮像波長を決定する(ステップS6)。また、選択した色素に対応する照明波長(励起波長)をフィルタターレット74によって設定する(ステップS7)。そして、露光量を決定して撮影し(ステップS8)、画像を保存する(ステップS9)とともに、経時的な観察を行う場合には、時間をおいて上記撮影作業を繰り返す(ステップS10)。

[0088] 本実施形態に係る顕微鏡観察装置70によれば、対物レンズユニット4a, 4dと結像

レンズユニット5a, 5bとをレンズ群71, 72として複数、あるいは、さらにズーム機構15を加えたものをレンズ群72として備えているので、同焦調整を行うことなく倍率を任意に変更し、低倍率においても開口数が過度に小さくならないようにすることができる。その結果、低倍率においても明るい像を撮像することができる。

[0089] また、実験小動物等の試料Aからは、目的の蛍光物質からの蛍光以外に、多くの自家蛍光が発生する。そこで、蛍光色素等の物質から発せられる蛍光のスペクトルを分析し、2つの異なる波長における蛍光量の比を求めておくことにより、得られた蛍光像から目的の蛍光物質の蛍光以外の蛍光を分離除去するスペクトラルデコンボリューション処理手段をコンピュータ24内に備えておくことにしてもよい。

[0090] すなわち、例えば、米国特許第6403332号明細書に示されているように、目的の蛍光物質の蛍光スペクトルと自家蛍光を発する物質の蛍光スペクトルとが既知である場合に、これらの蛍光スペクトルのうち、適当な2つの波長に対応する蛍光強度の比を予め求めておくことができる。したがって、これらの比を予め求めておくことで、観察された蛍光から目的の蛍光物質の蛍光スペクトルを抽出することができる。

[0091] また、試料A内の自家蛍光物質が未知または不確定の場合には、特開平7-50031号公報に示されているように、試料Aからの蛍光画像を撮像し、試料Aからの蛍光スペクトルと蛍光物質の空間分布を同時に算出するスペクトラルブラインドデコンボリューションを行うことが好ましい。この方法によれば、撮像した蛍光画像から各蛍光物質の蛍光スペクトルと、蛍光画像の各画素における蛍光物質の存在割合を同時に求め、試料A内における蛍光物質の分布を決定することができる。

[0092] (第4の実施形態)

次に、本発明の第4の実施形態に係る顕微鏡観察装置80について、図19～図21を参照して以下に説明する。

なお、本実施形態の説明においても、上述した第1の実施形態に係る顕微鏡観察装置1と構成を共通とする箇所に同一符号を付して説明を簡略化する。

[0093] 本実施形態に係る顕微鏡観察装置80は、第1の実施形態に係る顕微鏡観察装置1のスイッチ48、光ファイバ49および照明装置50に代えて、低倍率用の結像レンズユニット5aに保持部材81を介して固定された反射部材82と、支柱11に、保持部材8

3を介して固定されたリレー光学系84とを備えている。また、第1の実施形態においては、ズーム機構15が支柱11に回転可能に支持されていたのに対し、本実施形態においては、高倍率観察用の対物レンズ4cにズーム機構15が固定されている。

[0094] 反射部材82は、低倍率用の結像レンズユニット5aが光軸C上に配置されたときに、第1の照明装置16の前方に対向配置されるようになっている。これにより、光源2からファイバ46を経由して導かれ第1の照明装置16から出射された照明光は、反射部材82によってリレー光学系84の方向へ折返されるようになっている。

[0095] 図20にリレー光学系84の断面図を示す。リレー光学系84は、ターレット13の周方向の外方に配置された円筒形状の外筒85と、該外筒内に間隔管86を介して保持された複数のレンズ87a, 87bと、外筒85の一端に配置されレンズ87a, 87bによってリレーされた照明光を試料Aの方向へ折返す反射部材88とを備えている。

[0096] ここで、間隔管86は試料Aへ照射される照明光の光束を調整している。例えば、試料Aをマウスとすると、マウスの体長は100mm程度なので、ステージ3上にて照明光束が直径100mmとなるように間隔管86の長さが調節されている。なお、必ずしも試料A全体を照明する必要はなく、最大の観察範囲だけが照明されていればよい場合もある。

[0097] このように構成された本実施形態に係る顕微鏡観察装置80の作用について以下に説明する。

図19および図20に示すように、光軸C上に低倍率観察用の結像レンズユニット5aが配置された低倍観察系では、光源2から発せられた照明光は、光ファイバ46を介して照明装置16に導かれる。そして、照明装置16の前方には反射部材82が配置されているので、照明装置16から射出された照明光は、反射部材82で偏向されてリレー光学系84に向かう。そして、リレー光学系84において光束が調整され、反射部材88により偏向された照明光が試料Aに照射されることになる。

[0098] 試料Aから発せられた戻り光は、ターレット13により選択的に結像レンズユニット5aと同軸に配されている対物レンズ4a, 4b, 4dのいずれかにより集められ、結像レンズユニット5aによりカメラ6において結像される。

[0099] 一方、図21に示すように、光軸C上にズーム機構15と高倍率観察用の結像レンズ

5bとが配置された高倍観察系では、光源2から発せられた照明光はファイバ46を経由し照明装置16に送られる。結像レンズ5aを待避させることで、照明装置16の前方からは反射部材82が取り除かれ、代わりに、ズーム機構15の上端に設けられたダイクロイックミラー47が対面させられる。したがって、照明装置16から発せられた照明光はダイクロイックミラー47により鉛直下方に向けて偏向され、対物レンズ4cにより集光された後、試料Aへ照射されることになる。

[0100] また、試料Aから発せられた戻り光は、対物レンズ4cにより集められ、ズーム機構15により拡大された後にダイクロイックミラー47を通過し、結像レンズ5bによりカメラ6において結像される。

[0101] 本実施形態に係る顕微鏡装置80によれば、低倍観察において、照明光を対物レンズ4a, 4b, 4dに通過させないので、対物レンズ4a, 4b, 4dにおいて発生する自家蛍光を低減することができ、その結果、コントラストの良い画像を得ることができる。また、高倍観察系において、ズーム機構15で絞られた光束をダイクロイックミラー47にあてるだけで済むので、ダイクロイックミラー47の大きさを小さくすることができる利点がある。

[0102] (第5の実施形態)

次に、本発明の第5の実施形態に係る顕微鏡観察装置90について、図22～図24を参照して以下に説明する。

なお、本実施形態の説明においては、上述した第4の実施形態に係る顕微鏡観察装置80と構成を共通とする箇所には同一符号を付して説明を省略する。

[0103] 本実施形態に係る顕微鏡観察装置90は、図22に示されるように、第4の実施形態に係る顕微鏡観察装置80の結像レンズユニット5aに固定した反射部材82に代えて、対物レンズ4a～4dと結像レンズユニット5a, 5bとの間に、支柱10の軸線回りに回転可能に支持されたターレット91(回転ターレット)を備えている。ターレット91には、特性の異なる複数のダイクロイックミラー47a, 47b, 47cおよび反射部材82が固定されている。

[0104] 各ダイクロイックミラー47a, 47b, 47cは、図23に示されるように、それぞれ、ターレット91を上下方向に貫通する貫通孔92にホルダ93を介して取り付けられている。各

ダイクロイックミラー47a, 47b, 47cは、それらが取り付けられている貫通孔92の中心軸が光軸Cに一致させられたときに、照明装置16に対向する位置に配置されるように設定されている。

[0105] ホルダ93は、図23に示されるように、略円筒形状に形成され、ターレット91に設けられた段付きの貫通孔92に嵌合して位置決めされるとともに、ターレット91の外周面からセットビス94によって固定されている。ホルダ93には、軸方向および半径方向に貫通する貫通孔93a, 93bが設けられており、ホルダ93の上端には、軸方向に貫通する貫通孔93aを閉塞する位置にダイクロイックミラー47a～47cのいずれかが固定されている。

[0106] ホルダ93の貫通孔93a, 93bの内径、ダイクロイックミラー47a～47cの大きさは、対物レンズユニット4a～4dにより集められた光束を透過可能な大きさである。ダイクロイックミラー47a～47cは、照明装置16から照射される照明光と光軸Cとの交わる点で、照明光および光軸Cのそれぞれに対して45°の角度をなして配置されるように、ホルダ93に固定されている。

[0107] また、反射部材82は、図24に示されるように、ターレット91に設けられた1つの貫通孔92aの近傍に、ホルダ95を介してネジ96により取り付けられている。反射部材82は、該貫通孔92aの中心軸が光軸Cに一致させられたときに、照明装置16に対向する位置に配置されるように固定されている。

[0108] 反射部材82は、図24に示されるように、ターレット91の端部に固定されたホルダ95に接着され、照明装置16から照射される照明光をリレー光学系84の方向へ偏向するような角度に設定されている。また、反射部材82が照明光路上に配置されたときに光軸C上に配置される貫通孔92aの大きさは、対物レンズ4a～4dにより集められた光束を通過させることができる大きさに形成されている。

[0109] このように構成された本実施形態に係る顕微鏡観察装置90の作用について以下に説明する。

本実施形態に係る顕微鏡観察装置90を用いて高倍率の観察を行うには、ターレット13を回転させて対物レンズ4cおよびズーム機構15を光軸C上に配置するとともに、第1アーム14を回転させて結像レンズユニット5bを光軸C上に配置する。

- [0110] また、その観察の目的に合わせて、ターレット91を回転させることにより、特性の異なるダイクロイックミラー47a～47cまたは貫通孔92aを選択的に光軸C上に配置する。ダイクロイックミラー47a～47cはセットビス94を緩めてホルダ93をターレット91から外すことで着脱可能であり、観察に必要な特性のものを適宜交換配置することができる。
- [0111] ダイクロイックミラー47a～47cを光軸C上に配置した場合、光源2からの照明光は、光ファイバ46を介して照明装置16から出射され、該照明装置の前方に対向配置されているダイクロイックミラー47a～47cによって鉛直下方に偏向され、ズーム機構15および対物レンズ4cを介して試料Aに照射される。
- この場合に、試料Aからの戻り光は対物レンズ4cによって集められ、ズーム機構15で拡大された後に、ターレット91のホルダ93の貫通孔93aおよびダイクロイックミラー47a～47cを透過して、結像レンズユニット5bによりカメラ6に結像される。
- [0112] 一方、貫通孔92aを光軸C上に配置することで、光源2からの照明光は反射部材82によってリレー光学系84方向へ偏向される。このため、試料Aはズーム機構15および対物レンズ4cを通してではなく、ズーム機構15および対物レンズ4cを迂回して斜め側方から偏射照明されることになる。
- この場合に、試料Aからの戻り光は対物レンズ4cによって集められ、ズーム機構15で拡大された後に、ターレット91の貫通孔92aを通過して結像レンズユニット5bによりカメラ6に結像される。
- [0113] 一方、本実施形態に係る顕微鏡観察装置90を用いて低倍率の観察を行う場合には、ターレット13を回転させて、低倍率の対物レンズ4a, 4b, 4dのいずれかを選択的に光軸C上に配置する。また、第1アーム14を回転させて対物レンズユニット5aを光軸C上に配置する。
- [0114] さらに、ターレット91を回転させることで、特性の異なるダイクロイックミラー47a～47cまたは貫通孔92aを選択的に光軸C上に配置する。ダイクロイックミラー47a～47cを配置した場合は、光源2より発せられた照明光は光ファイバ46を経由し照明装置16に送られ、ターレット91上のダイクロイックミラー47a～47cにより偏向され、対物レンズ4a, 4b, 4dのいずれかにより集光された後、試料Aへ照射される。

[0115] また、貫通孔92aを光軸C上に配置した場合は、光源2からの照明光は反射部材82にてリレー光学系84の方向へ偏向される。このため、試料Aは対物レンズ4a, 4b, 4dを通してではなく、対物レンズ4a, 4b, 4dを迂回して斜め側方から偏射照明されることになる。そして、試料Aからの戻り光は対物レンズ4a, 4b, 4dにて集められ、ターレット91の貫通孔92aを通過して、結像レンズ5aによりカメラ6に結像される。

[0116] このように構成された本実施形態に係る顕微鏡観察装置90によれば、高倍率および低倍率の観察の両方において、ターレット91を回転し、ダイクロイックミラー47a～47cまたは貫通孔92aを選択的に配置することで、対物レンズ4a～4dを通しての試料Aを照明する同軸照明と対物レンズ4a～4dを迂回して斜め側方から試料Aを照明する偏射照明を選択することができる。また、種々のダイクロイックミラー47a～47cを選択できるため、観察したい戻り光に合わせてダイクロイックミラー47a～47cの特性を選ぶことができる。

[0117] (第6の実施形態)

次に、本発明の第6の実施形態に係る顕微鏡観察装置100について、図25を参照して以下に説明する。

なお、本実施形態の説明においては、上述した第4の実施形態に係る顕微鏡観察装置80と構成を共通とする箇所に同一符号を付して説明を省略する。

[0118] 本実施形態に係る顕微鏡観察装置100においては、リレー光学系101が、支柱11ではなくターレット13上に保持されている点で第4の実施形態と相違している。さらに、リレー光学系101は各対物レンズ4a～4dごとに、各対物レンズ4a～4dを挟む位置に2個1セットずつ配置されている。

[0119] リレー光学系101は、2つの円筒形状の外筒102, 103と、該外筒102, 103に保持された集光レンズ104, 105と、ハーフミラー106およびミラー107, 108, 109とを備えている。外筒102, 103は、ターレット13を厚さ方向に貫通した状態で、図示しないセットビスによりターレット13に固定されている。

[0120] リレー光学系101の一方の外筒102内には、上方から、ハーフミラー106, 集光レンズ104, ミラー108の順にほぼ一直線に配置されている。また、他方の外筒103内には、上方から、ミラー107, 集光レンズ105, ミラー109の順にほぼ一直線に配置さ

れている。

- [0121] 外筒102は、対物レンズ4a～4dおよび結像レンズユニット5aが光軸C上に配されたときに、該結像レンズユニット5aに保持部材81を介して固定されている反射部材82により鉛直下方に偏向された照明光が入射する位置に配置されるようになっている。

この状態で、ハーフミラー106は、反射部材82により偏向された観察光が入射するように、反射部材82の鉛直下方に配置されている。また、ミラー107は、ハーフミラー106により偏向させられた照明光が入射するように水平方向に離れた位置に配置されている。

- [0122] ターレット13に対する外筒102, 103の位置、外筒102, 103内のハーフミラー106、ミラー107, 108, 109、集光レンズ104, 105の位置および角度は、対物レンズ4a～4dの観察範囲を無駄なく照明できるよう、それぞれのリレー光学系101で最適な位置に設定されている。

- [0123] このように構成された本実施形態に係る顕微鏡観察装置100の作用について以下に説明する。

本実施形態に係る顕微鏡観察装置100を用いて、ズーム機構15が光軸C上に配されない低倍率の観察を行う場合には、ターレット13を回転させて対物レンズ4a, 4b, 4dのいずれかを選択的に光軸C上に配置する。このとき、各対物レンズ4a, 4b, 4dごとに備えられているリレー光学系101も設定される。

- [0124] 光源2から発せられた照明光は、反射部材82で偏向されてリレー光学系101に指向される。外筒102の上端のハーフミラー106を透過した照明光は、集光レンズ104によって光束が調整され、ミラー108により偏向されて試料Aに照射される。ハーフミラー103において反射された照明光は、ミラー107により集光レンズ105の方向に偏向され、集光レンズ105によって光束が調整され、ミラー109により偏向されて試料Aに照射される。

- [0125] このように、本実施形態に係る顕微鏡観察装置100によれば、1つの光源2から発せられた観察光を2つの経路を介して試料Aに照射できる。また、各対物レンズ4a～4dを挟んで配置された2個のリレー光学系101はそれぞれの対物レンズ4a～4dに

合わせて、光学素子の位置を調整してあるので、各対物レンズ4a～4dの観察範囲に合せた範囲を照明できる。

なお、本実施形態において光源2は1つでなく複数でもよい。その場合、各対物レンズ4a～4dごとに少なくとも光源2の数以上のリレー光学系101が必要である。

[0126] (第7の実施形態)

次に、本発明の第7の実施形態に係る顕微鏡観察装置110について、図26を参照して以下に説明する。

なお、本実施形態の説明においては、上述した第4の実施形態に係る顕微鏡観察装置80と構成を共通とする箇所に同一符号を付して説明を省略する。

[0127] 本実施形態に係る顕微鏡観察装置110は、対物レンズ4a～4dに固定されたホルダ111, 112に保持されたレンズ113, 114と、結像レンズユニット5a, 5bに固定されたホルダ115に保持されたハーフミラー116およびミラー117と、ベース12に固定されたホルダ118に保持されたミラー119とを備えるリレー光学系120を備えている。ハーフミラー116とミラー117とは鉛直方向に離れた位置に配置されている。また、例えば、図26に示されるように、結像レンズユニット5aが光軸C上に配置されたときには、ハーフミラー116が照明装置16の前方に対向して配置され、照明装置16, ハーフミラー116およびミラー118が、水平方向にほぼ一直線状に並んで配置されるようになっている。

[0128] これにより、照明装置16から出射されハーフミラー116を透過した照明光は、ミラー118によって反射され、試料Aに指向されるようになっている。また、ハーフミラー116によって鉛直下方に偏向された照明光は、ミラー117によってさらに偏向され、別の経路から試料Aに指向されるようになっている。また、集光レンズ113, 114は、ミラー117, 118により偏向させられた照明光を試料Aの観察部分に集光するよう配置されている。

この場合、集光レンズ113, 114は必ずしも全ての対物レンズ4a～4dに固定しなくてもよい。

[0129] 本実施形態に係る顕微鏡観察装置110によれば、結像レンズユニット5aが光軸C上に配置される低倍率の観察において、照明装置16から照射された照明光はハー

フミラー116により透過側、偏向側に分けられる。ハーフミラー116を透過した照明光はミラー118にて直接試料Aの方向へ偏向させられる。一方、ハーフミラー116により偏向された照明光は、ミラー117によって再度偏向されることにより、試料Aの方向に指向される。ミラー117, 118において偏向させられた照明光は、リレー光学系401によって試料Aの観察部分へ集光されるように照射されることになる。

[0130] このように、本実施形態に係る顕微鏡観察装置110によれば、上記第6の実施形態におけるのと同様の効果が得られるとともに、ミラー118によって照明光を試料Aに直接指向させることができ、ミラー反射の回数を少なくして、効率的に試料Aを照明することができる。

なお、第5の実施形態と第6の実施形態、または、第5の実施形態と第7の実施形態とを組合わせて実施してもよい。その場合、両者の効果を同時に得ることができる。

[0131] また、上記実施形態においては、第1ベース7a上に設置され、透明な材質あるいは光を吸収する黒色のトレイ9に搭載した試料Aを水平2方向および鉛直方向に移動させるステージ3を採用したが、これに代えて、図27～図33に示されるように、第1ベース7aに固定され、あるいは第1ベース7aと一体的に設けられた固定式のステージ130を採用してもよい。

[0132] 図27および図28のステージ130は、試料Aを搭載する搭載面131が周縁部132よりも一段窪んだ凹部133の底面となっている。凹部133の容積は、試料Aを切開したときに流れ出る体液や生理食塩水等の液体Wを貯留するのに十分な大きさを有していることが好ましい。これにより、観察中に液体Wがステージ130外に漏れて、ステージ130周りの拭き取り難い箇所あるいは洗浄し難い箇所に入り込むことを防止することができる。特に暗箱内に配置して観察する場合等には、ステージ130から液体Wが漏れ出ていることを目視し難いので、このようなステージ130を用いることが効果的である。

[0133] 図29および図30のステージ140は、試料Aを搭載する搭載面141の周囲に、一段窪んだ周溝142を備えている。周溝142の容積は、試料Aを切開したときに流れ出る体液や生理食塩水等の液体Wを貯留するのに十分な大きさを有していることが好ましい。これにより、観察中に液体Wがステージ140外に漏れて、ステージ140周りの

拭き取り難い箇所あるいは洗浄し難い箇所に入り込むことを防止するという上記ステージ130と同様の効果がある。また、このステージ140によれば、流れ出た液体Wは、搭載面141よりも低い周溝142に溜まるので、試料Aが液体W内に浸ることを防止できるという利点がある。

[0134] さらに、図31および図32のステージ150は、試料Aを搭載する搭載面が凹面状に窪んだ凹部151となっている。この場合も、凹部151の容積は、試料Aを切開したときに流れ出る体液や生理食塩水等の液体Wを貯留するのに十分な大きさを有していることが好ましい。このステージ150によれば、上記ステージ150と同様の効果を奏する。

[0135] さらに、図33のステージ160は、図27および図28のステージ130の周縁部132の一部に切欠161を設けたものであり、凹部133内に溜まった液体Wを外部に放出することができるようになっている。切欠161の外部には受け皿162が設けられており、流出した液体Wを貯留することができるようになっている。このようにすることで、図29のステージ140と同様に、試料Aが液体W内に浸ることを防止できる。なお、図31のステージ150に切欠161および受け皿162を設けてもよい。また、ステージ130、150の搭載面131、151に下方に向けて液体Wを流出させる貫通孔(図示略)を設け、その貫通孔の先に液体Wを受ける容器を配置することにしてもよい。

[0136] (第8の実施形態)

本実施形態は、生体、臓器または組織の観察装置に向けられている。ここで、生体は、マウス、ラット、ウサギ、猫、犬、豚、牛、羊、ヤギ、馬、猿、ゴリラ、チンパンジーおよび人間からなる群より選ばれる生きた哺乳類である。臓器は、脳、肺、肝臓、脾臓、骨髄、胸腺、心臓、リンパ、血液、骨、軟骨、腎臓、肝臓、胆嚢、胃、腸、精巣、卵巣、子宮、直腸、神経系、線および血管からなる群より選ばれる臓器である。組織は、複数の細胞が三次元的に構成されているものである。

[0137] 図34は、本発明の第8の実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。図34に示されるように、本実施形態の観察装置は、生体、臓器または組織を内から照明するための照明装置210と、生体、臓器または組織を外から撮影して生体、臓器または組織の透過像と蛍光像の少なくとも一方の光学像を取得するための撮影装置230

とを備えている。

- [0138] 照明装置210は、照明光または励起光を発する光源211と、照明光または励起光を外部に射出する光射出部216とを備えており、光射出部216は生体、臓器または組織に導入可能である。
- [0139] ここで、光射出部216を生体、臓器または組織に「導入」とは、光射出部216を生体、臓器または組織の腔に挿入したり、光射出部216を生体、臓器または組織に刺したり、光射出部216を生体、臓器または組織に押し当てたりすることをいう。
- [0140] 光源211は、これに限定されないが、例えばキセノンランプや水銀灯やハロゲンランプで構成される。光射出部216は、これに限定されないが、例えばファイバーバンドルで構成される。
- [0141] 本実施形態では、生体、臓器または組織すなわち観察対象はマウス291であり、光射出部216はマウス291の口腔から胃の中にまたは胃を通して腸の中まで挿入されている。光射出部216は、耳の穴や鼻腔や肛門や子宮腔からマウス291の体内に挿入されてもよい。
- [0142] 照明装置210は、光射出部216からの照明光または励起光の射出を制御する制御部をさらに備えている。制御部は、これに限定されないが、例えばシャッター213で構成される。
- [0143] また照明装置210は、光射出部216から射出される照明光または励起光の波長を切り換える波長切り換え手段を備えている。波長切り換え手段は、例えば、透過波長帯域が異なる複数のバンドパスフィルターを含み、それらのうちの一つを選択的に光路上に配置し得る照明光フィルターターレット214で構成される。
- [0144] 撮影装置230は、生体、臓器または組織からの光を結像させる結像光学系232と、結像光学系232によって結像された光学像を光電変換して画像信号を生成する撮像素子235とを備えている。撮影装置230は、倍率が異なる複数の結像光学系を含み、それらのうちの一つを選択的に光路上に配置し得る結像光学系ターレット231を備えている。結像光学系ターレット231は、例えば図35に示されるように、四つの結像光学系OS1～OS4を含んでいる。例えば、結像光学系OS1は5倍、結像光学系OS2は1.5倍、結像光学系OS3は1倍、結像光学系OS4は0.8倍の倍率を有して

いる。結像光学系ターレット231は中心軸の周りに回転可能であり、結像光学系OS1～OS4のいずれかひとつを光路上に選択的に配置し得る。従って、生体、臓器または組織からの光を結像させる結像光学系232は、四つの結像光学系OS1～OS4のいずれかひとつで構成される。

[0145] 撮像素子235は、これに限定されないが、例えばCCDで構成される。

[0146] 撮影装置230はさらに、撮像素子235に入射する光(観察光や蛍光)の波長を切り換える波長切り換え手段を備えている。波長切り換え手段は、例えば、透過波長帯域が異なる複数のバンドパスフィルターを含み、それらのうちのひとつを選択的に光路上に配置し得る受光用フィルターターレット234で構成される。

[0147] また観察装置は、画像を表示するための表示装置240と、撮影装置230からの画像信号を処理して表示装置240に表示する画像を形成するための画像処理部250とをさらに備えている。画像処理部250は、これに限定されないが、例えばパーソナルコンピュータ(PC)で構成される。画像処理部250は、画像を記録するための画像記録部251をさらに備えている。画像記録部251は、これに限定されないが、例えばハードディスクで構成される。

[0148] 観察装置は、生体、臓器または組織を外から照明する照明光学系270をさらに備えている。照明光学系270は、例えば、照明光を発する光源271と、光源271からの照明光を伝達するファイバーバンドルとで構成されている。

[0149] 観察装置は、さらに、シャッター213、照明光フィルターターレット214、結像光学系ターレット231、受光用フィルターターレット234および光源271を制御するコントローラー260を備えている。

[0150] 本実施形態の観察装置において、光射出部216から射出された照明光または励起光はマウス291を内から照明する。光射出部216からの照明光または励起光の射出はシャッター213によって制御される。また、光射出部216からの照明光の波長は照明光フィルターターレット214によって切り換えられる。

[0151] マウス291を透過した光やマウス291から発せられた蛍光の一部は結像光学系232に入射する。結像光学系232に入射した光は撮像素子235の受光面に結像される。結像光学系232には、結像光学系ターレット231によって、結像光学系OS1～OS

4のうち、観察に適した倍率のものが適用される。

- [0152] 結像光学系232からの光は、受光用フィルターターレット234を通して撮像素子235に入射する。撮像素子235に入射する光の波長は、受光用フィルターターレット234によって切り換えることができる。
- [0153] 撮像素子235は結像された光学像を光電変換して画像信号を生成し、画像信号は画像処理部250に送られる。画像処理部250は画像信号を処理して表示装置240に表示する画像を形成し、画像は表示装置240に表示される。また画像は必要に応じてハードディスクなどの画像記録部251に記録される。
- [0154] 図36は、本実施形態の観察装置による観察のフローチャートを示している。以下、図36を参照しながら本実施形態の観察装置による観察の手順について述べる。
- [0155] まず、照明装置210のファイバーバンドルからなる光射出部216を生体、臓器または組織に導入する(SA1)。具体的には、光射出部216を口からマウス291内に挿入する。
- [0156] 次に、マウス291を光射出部216によって内から照明するか照明光学系270によって外から照明しながら生体、臓器または組織つまりマウス291の外にある撮影装置230のピントを観察部位に合わせる(SA2)。
- [0157] 次に、透過像を撮影するか蛍光像を撮影するかを決める(SA3)。
- [0158] 透過像の撮影を選んだ場合、以下の手順で透過像が撮影される。
- [0159] まず、必要であれば照明装置210で使用するフィルターを選ぶ(SA4)。選んだフィルターを照明光フィルターターレット214によって光路上に配置する。フィルターが不要な場合は光路上にフィルターを配置しない。
- [0160] また、近赤外などの長い波長の光は可視光に比べて生体、臓器または組織を透過しやすいため、必要であれば撮影装置230で使用するフィルターを選ぶ(SA5)。選んだフィルターを受光用フィルターターレット234によって光路上に配置する。フィルターが不要な場合は光路上にフィルターを配置しない。
- [0161] 光射出部216から照明光または励起光を射出してマウス291を内から照明する。照明光学系270は消灯させておく。
- [0162] 撮影装置230によって透過像を撮影する(SA6)。露光時間などが最適でなければ

、照明と露光時間を最適化する。

- [0163] 必要に応じて画像処理部250で透過像の微分画像を形成する(SA7)。微分画像は、生体、臓器または組織内の屈折率分布によって発生する散乱光をコントラストに変えて表示する。このため生体、臓器または組織の形状の認識を容易にする。
- [0164] 透過像の画像を表示装置240に表示する(SA8)。透過像の微分画像を形成した場合には、図34に示される画像241と画像242のように、必要に応じて透過像の画像に並べて透過像の画像も表示装置240に表示する。これによって、撮影した部位の形態的特徴が観察できる。
- [0165] 透過像の画像を画像記録部251に保存する(SA9)。透過像の微分画像を形成した場合には、必要に応じて透過像の画像も表示装置240に表示する。
- [0166] このように透過像の撮影では、撮影装置230は透過像を取得し、画像処理部250は透過像の微分画像を形成し、表示装置240は蛍光像の画像と透過像の微分画像とを並べて表示する。
- [0167] 透過像の撮影を選んだ場合、以下の手順で透過像が撮影される。
- [0168] まず、照明装置210で使用するフィルターを選ぶ(SA10)。選んだフィルターを照明光フィルターターレット214によって光路上に配置する。これによって、蛍光蛋白質、例えば、GFP (Green Florescent Protein)、DsRed、RFP、CFP、YFP、かえでなどや、蛍光色素、例えば、FITC、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 647、Alexa Fluor 660、Alexa Fluor 680、Alexa Fluor 700、Alexa Fluor 750、Rhodamine、Texas Red、Cy5、Cy5.5、Cy7、IRDye750、ICGなどに対応した波長の励起光で生体、臓器または組織を内から照明することができる。
- [0169] また、必要であれば撮影装置230で使用するフィルターを選ぶ(SA5)。選んだフィルターを受光用フィルターターレット234によって光路上に配置する。フィルターが不要な場合は光路上にフィルターを配置しない。例えば、特定の波長域の蛍光像を撮りたい場合は、所望の蛍光像に対応したバンドパスフィルターを光路上に配置する。これによって、臓器または組織内の蛍光蛋白質や蛍光色素に対応した蛍光像だけを撮像素子235によって選択的に撮影することができる。また、広い波長域の蛍光像を

取りたい場合は、光路上にフィルターを配置しない。

[0170] 光射出部216から照明光または励起光を射出してマウス291を内から照明する。照明光学系270は消灯させておく。

[0171] 撮影装置230によって蛍光像を撮影する(SA6)。露光時間などが最適でなければ、照明と露光時間を最適化する。

[0172] 必要に応じて画像処理部250で蛍光像の微分画像を形成する(SA7)。微分画像は、生体、臓器または組織内の屈折率分布によって発生する散乱光をコントラストに変えて表示する。このため生体、臓器または組織の形状の認識に有用である。

[0173] 蛍光像の画像を表示装置240に表示する(SA8)。蛍光像の微分画像を形成した場合には、図34に示される画像241と画像242のように、必要に応じて蛍光像の画像に並べて蛍光像の画像を表示装置240に表示する。これによって、撮影した部位の形態的特徴が観察できる。

[0174] 蛍光像の画像を画像記録部251に保存する(SA9)。蛍光像の微分画像を形成した場合には、必要に応じて蛍光像の画像も画像記録部251に保存する。

[0175] このように蛍光像の撮影では、撮影装置230は蛍光像を取得し、表示装置240は蛍光像の画像を表示する。この場合、蛍光像の画像を他の画像と比較することによって、生体、臓器または組織内の蛍光物質の量や面積などの経時的変化の比較を行なうことができる。

より好ましくは、撮影装置230は蛍光像を取得し、画像処理部250は蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを形成し、表示装置240は蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを並べて表示する。すなわち、生体、臓器または組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを表示装置240に並べて表示する。蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを比較することによって蛍光を発生している部位を特定することができる。あるいは、生体、臓器または組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とに基づいて生体、臓器または組織内の蛍光物質の位置(分布)や量や面積を検討したり確認したりしてもよい。

[0176] 従来通り、生体、臓器または組織を外から照明した場合、生体、臓器または組織の表面で吸収された光が自家蛍光を発生させ、像のコントラストを低下させる要因とな

る。また、生体、臓器または組織の表面で反射された光が像のノイズとなることもある。さらに、生体、臓器または組織の表面は明るく照明されるが、生体、臓器または組織の内部は表面より暗く照明される。

[0177] これに対して本実施形態では、照明光または励起光を外部に射出する光射出部216を生体、臓器または組織に導入し、光射出部216から照明光または励起光を射出して生体、臓器または組織を内から照明している。これによって、自家蛍光の発生が抑えられる。また、生体、臓器または組織の観察したい部位を近くから照明することができる。また、生体、臓器または組織を内から照明しているため、生体、臓器または組織を外から照明した場合には問題となる、生体、臓器または組織の表面から反射光の像に対する悪影響も心配ない。さらに、生体、臓器または組織に導入された光射出部216すなわち生体、臓器または組織内に挿入された光射出部216または生体、臓器または組織に刺された光射出部216または生体、臓器または組織に押し当てられた光射出部216から射出された光は生体、臓器または組織の内部で多重反射するため生体、臓器または組織が効率よく照明される。

[0178] その結果、本実施形態の観察装置は、生体、臓器または組織を効率よく照明し解像度よく観察することができる。

[0179] また、生体、臓器または組織の観察では、生体、臓器または組織の観察部位全体を撮影したり、観察部位中の特に興味がある部分を拡大して観察したりできることが望ましい。そのためには複数の結像光学系を切り換えることによって少なくとも1倍～5倍、望ましくは0.3倍～20倍の倍率で撮像素子上に光学像を投影できる必要がある。この倍率範囲が確保できない場合、低倍率観察装置と高倍率観察装置など、撮影したい光学像の倍率に適合した複数の観察装置で対応しなければならず、非常に使いにくいシステムになってしまう。さらに、生体、臓器または組織の蛍光像を効率よく撮影するためには結像光学系が最適なNA(開口数)を有していることが望まれる。例えば、1倍の倍率でNAが0.05以上が確保されていない場合、蛍光像を効率よく撮像するのは非常に困難である。また、0.25以上のNAを確保することは、設計上、非常に困難である。

[0180] これに対して本実施形態の観察装置では、結像光学系ターレット231によって四つ

の結像光学系OS1～OS4を切り換えることによって0.8倍、1倍、1.5倍および5倍の四種類の倍率で生体、臓器または組織を観察できる。また、結像光学系ターレット231によって結像光学系を切り換える構成であるため、低倍率の結像光学系でも比較的大きいNAを確保することが容易である。これによって、低倍率時にも比較的明るい蛍光像を取得することができる。

- [0181] これまでの説明から分かるように本実施形態では、まず、照明光または励起光を外部に射出する光射出部216を生体、臓器または組織に導入し、光射出部216から照明光または励起光を射出して生体、臓器または組織を内から照明する。
- [0182] さらに、生体、臓器または組織を外から撮影して生体、臓器または組織の透過像と蛍光像の少なくとも一方の光学像を取得し、取得した光学像の画像を表示装置240に表示する。
- [0183] 例えば、生体、臓器または組織を外から撮影して透過像を取得し、透過像の画像を表示装置240に表示する。
- [0184] または、生体、臓器または組織を外から撮影して透過像を取得し、透過像の画像と透過像の微分画像とを並べて表示装置240に表示する。
- [0185] または、生体、臓器または組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像を表示装置240に表示する。あるいは、生体、臓器または組織を外から撮影して蛍光像を取得し、取得した蛍光像の画像を他の画像と比較することによって生体、臓器または組織内の蛍光物質の量や面積の経時的変化を比較したり検討したりしてもよい。
- [0186] または、生体、臓器または組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを表示装置240に並べて表示する。あるいは、生体、臓器または組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とに基づいて生体、臓器または組織内の蛍光物質の位置(分布)や量や面積を検討したり確認したりすることができる。
- [0187] 本実施形態では、生体、臓器または組織の腔に光射出部216を挿入して照明している。より詳しくは、生体、臓器または組織はマウス291であり、マウス291の口腔から光射出部216を挿入して照明している。しかし、光射出部216の挿入個所は口腔に

限定されるものではなく、マウス291の鼻腔または子宮腔または肛門または耳の穴から光射出部216を挿入して照明してもよい。

[0188] また本実施形態では、生体、臓器または組織の腔つまりマウス291の口腔に光射出部216を挿入して照明しているが、光射出部216を生体、臓器または組織つまりマウス291に刺して照明したり、光射出部216を生体、臓器または組織つまりマウス291に押し当てて照明したりしてもよい。

[0189] (第9の実施形態)

本実施形態は、別の観察装置に向けられている。図37は、本発明の第9の実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。本実施形態の観察装置は、図34に示した第8の実施形態の観察装置に類似している。図37において、図34に示された部材と同一の参照符号で指示された部材は同様の部材であり、その詳しい説明は省略する。

[0190] 図37に示されるように、本実施形態では、生体、臓器または組織は、切除されて間もない生きた牛の腸293であり、ファイバーバンドルから成る光射出部216が牛の腸293の中に挿入されている。本実施形態の観察装置は、第8の実施形態と異なり、生体、臓器または組織を外から照明する照明光学系を備えていない。それ以外の構成は第8の実施形態と同じである。

[0191] 本実施形態の観察装置は、その構成が基本的に第8の実施形態の観察装置と同じであるので、第8の実施形態と同じ手法によって動作させることができる。

[0192] また、第8の実施形態とは異なる以下に述べる手法によって動作させることも可能である。もちろん、第8の実施形態と同様に、下記のいずれの動作の前にも、照明光または励起光を外部に射出する光射出部216を生体、臓器または組織に導入し、光射出部216から照明光または励起光を射出して生体、臓器または組織を内から照明する。

[0193] 一つの手法としては、例えば、撮影装置230は透過像と蛍光像とを取得し、画像処理部250は透過像の画像と蛍光像の画像とを形成し、表示装置240は、図37中の画像243と画像244のように、透過像の画像と蛍光像の画像とを並べて表示する。すなわち、生体、臓器または組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、透過像

の画像と蛍光像の画像とを並べて表示装置240に表示する。蛍光像の画像と透過像の画像とを比較することによって蛍光を発生している部位を特定することができる。あるいは、生体、臓器または組織を外から撮影して透過像と蛍光像を取得し、透過像の画像と蛍光像の画像とに基づいて生体、臓器または組織内の蛍光物質の位置(分布)や量や面積を検討したり確認したりしてもよい。

[0194] または、撮影装置230は透過像と蛍光像とを取得し、画像処理部250は蛍光像の画像と透過像の微分画像とを形成し、表示装置240は、図37中の画像243と画像244のように、蛍光像の画像と透過像の微分画像とを並べて表示する。すなわち、生体、臓器または組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、蛍光像の画像と透過像の微分画像とを並べて表示装置240に表示する。蛍光像の画像と透過像の微分画像とを比較することによって蛍光を発生している部位を特定することができる。あるいは、生体、臓器または組織を外から撮影して透過像と蛍光像を取得し、蛍光像の画像と透過像の微分画像とに基づいて生体、臓器または組織内の蛍光物質の位置(分布)や量や面積を検討したり確認したりしてもよい。

[0195] 第8の実施形態で述べたように、微分画像は、生体、臓器または組織内の屈折率分布によって発生する散乱光をコントラストに変えて表示しており、生体、臓器または組織の形状の認識を容易にするため、蛍光像の微分画像または透過像の微分画像を用いた比較では、蛍光発生部位の特定がさらに容易である。

[0196] また別の手法としては、例えば、撮影装置230は透過像と蛍光像とを取得し、画像処理部250は透過像の画像と蛍光像の画像とを重ねた画像を形成し、図38中の画像245のように、表示装置240は透過像の画像と蛍光像の画像とを重ねた画像を表示する。すなわち、生体、臓器または組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、透過像の画像と蛍光像の画像とを重ねた画像を表示装置240に表示する。蛍光像の画像と透過像の画像とを重ねた画像に基づいて蛍光を発生している部位を特定することができる。あるいは、生体、臓器または組織を外から撮影して透過像と蛍光像を取得し、透過像の画像と蛍光像の画像とを重ねた画像に基づいて生体、臓器または組織内の蛍光物質の位置(分布)や量や面積を検討したり確認したりしてもよい。

[0197] または、撮影装置230は蛍光像を取得し、画像処理部250は蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを重ねた画像を形成し、図38中の画像245のように、表示装置240は蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを重ねた画像を表示する。すなわち、生体、臓器または組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを重ねた画像を表示装置240に表示する。蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを重ねた画像に基づいて蛍光を発生している部位を特定することができる。あるいは、生体、臓器または組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを重ねた画像に基づいて生体、臓器または組織内の蛍光物質の位置(分布)や量や面積を検討したり確認したりしてもよい。

[0198] または、撮影装置230は透過像と蛍光像とを取得し、画像処理部250は蛍光像の画像と透過像の微分画像とを重ねた画像を形成し、図38中の画像245のように、表示装置240は蛍光像の画像と透過像の微分画像とを重ねた画像を表示する。すなわち、生体、臓器または組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、蛍光像の画像と透過像の微分画像とを重ねた画像を表示装置240に表示する。蛍光像の画像と透過像の微分画像とを重ねた画像に基づいて蛍光を発生している部位を特定することができる。あるいは、生体、臓器または組織を外から撮影して透過像と蛍光像を取得し、蛍光像の画像と透過像の微分画像とを重ねた画像に基づいて生体、臓器または組織内の蛍光物質の位置(分布)や量や面積を検討したり確認したりしてもよい。

[0199] (第10の実施形態)

本実施形態は、別の観察装置に向けられている。図38は、本発明の第10の実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。本実施形態の観察装置は、図38に示した第8の実施形態の観察装置に類似している。図38において、図34に示された部材と同一の参照符号で指示された部材は同様の部材であり、その詳しい説明は省略する。

[0200] 図38に示されるように、本実施形態では、生体、臓器または組織は、切除されて間もない生きた牛の肝臓の組織295であり、ファイバーバンドルから成る光射出部216が牛の肝臓の組織295に押し当てられている。本実施形態の観察装置は、第8の実

施形態と異なり、生体、臓器または組織を外から照明する照明光学系を備えていない。それ以外の構成は第8の実施形態と同じである。

[0201] 図39は、本実施形態の観察装置による観察のフローチャートを示している。以下、本実施形態の観察装置による図39に従う観察の手順について述べる。

[0202] あらかじめ、透過波長域が異なる複数のフィルターを照明光フィルターターレット214に組み込んでおき、照明光フィルターターレット214によって光路上に配置するフィルターを切り換えることによって、波長が異なる複数種類の励起光で生体、臓器または組織を内から照明できるようにしておく。

[0203] 生体、臓器または組織すなわち牛の肝臓の組織295で使用されている(単数か複数の)蛍光色素または(単数か複数の)蛍光蛋白質の励起波長を確認する(SB1)。蛍光色素または蛍光蛋白質の吸収波長分光特性データは、観察装置(例えば画像処理部250内のハードディスク)にあらかじめ記憶させておくか、特定の蛍光物質すなわち蛍光色素または蛍光蛋白質だけで染色されている部位があらかじめ分かっている場合にはその部位を実測して取得してもよい。

[0204] 次に、確認した蛍光色素または蛍光蛋白質の吸収波長分光特性のピーク近くの波長の励起光で生体、臓器または組織すなわち牛の肝臓の組織295を励起し、生体、臓器または組織すなわち牛の肝臓の組織295の外にある撮影装置230によって撮影して蛍光画像を取得する(SB2)。

[0205] さらに、照明光フィルターターレット214のフィルターを切り換えて、別の蛍光色素または蛍光蛋白質の吸収波長分光特性のピーク近くの別の波長の励起光で生体、臓器または組織すなわち牛の肝臓の組織295を励起し、撮影装置230によって撮影して別の蛍光像を取得する(SB3)。つまり、別の波長の励起光で励起して別の蛍光像を取得する。

[0206] 必要であればSB3の作業(励起光の波長の変更と撮影)を繰り返す(SB4)。

[0207] 取得された複数の蛍光像の画像データから計算によって真の蛍光像の画像を求める(SB5)。真の蛍光像の画像は、使用している蛍光物質ごとの吸収波長分光データを実測データと比較し、蛍光物質ごとに蛍光を分離(特定)することによって求める。このようにして求める真の蛍光像の画像は、より多くの蛍光像を取得して計算するほ

ど、輝度の誤差がより少ないものとなるが、その反面、蛍光色素や蛍光蛋白質の退色が多くなる。

[0208] 求めた真の蛍光像の画像を表示装置240に表示する(SB6)。

[0209] さらに必要であれば、求めた真の蛍光像の画像を画像処理部250内の画像記録部251に保存する(SB7)。

[0210] このような処理を行なうことによって、蛍光物質ごとの複数の真の蛍光像の画像を得ることができる。また、自家蛍光の吸収波長分光特性をあらかじめ取得しておき、蛍光物質ごとの蛍光分離と同様の処理によって自家蛍光を分離して特定の蛍光物質の真の蛍光像の画像を得ることもできる。

[0211] このように本実施形態では、例えば、照明装置210は、波長が異なる複数種類の励起光で生体、臓器または組織を内から照明し、画像処理部250は、撮影装置230によって撮影された複数の蛍光像の画像信号に基づいて励起光の種類に対応した複数の蛍光を分離して複数の蛍光像の画像を形成する。すなわち、波長が異なる複数種類の励起光で生体、臓器または組織を内から照明し、生体、臓器または組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて励起光の種類に対応した複数の蛍光を分離して複数の蛍光像の画像を得る。これによって、不要な蛍光の成分が取り除かれた複数の好適な蛍光像(真の蛍光像)の画像を得ることができる。また、これに基づいて生体、臓器または組織内の蛍光物質の位置(分布)や量や面積を検討したり確認したりすることができる。

[0212] または、照明装置210は、波長が異なる複数種類の励起光で生体、臓器または組織を内から照明し、画像処理部250は、撮影装置230によって撮影された複数の蛍光像の画像信号に基づいて生体、臓器または組織の自家蛍光を分離して生体、臓器または組織の少なくとも一つの蛍光像の画像を形成する。すなわち、波長が異なる複数種類の励起光で生体、臓器または組織を内から照明し、生体、臓器または組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて生体、臓器または組織の自家蛍光を分離して生体、臓器または組織の少なくとも一つの蛍光像の画像を得る。これによって、自家蛍光の成分が取り除かれた好適な蛍光像(真の蛍光像)の画像を得ることができる。また、これに基づいて生体、臓器または組織内の蛍光物質の位

置(分布)や量や面積を検討したり確認したりすることができる。

[0213] 図40は、本実施形態の観察装置による別の観察のフローチャートを示している。以下、本実施形態の観察装置による図40に従う観察の手順について述べる。

[0214] あらかじめ、透過波長域が異なる複数のフィルターを受光用フィルターターレット234に組み込んでおき、受光用フィルターターレット234によって光路上に配置するフィルターを切り換えることによって、波長が異なる複数の蛍光像を選択的に撮影できるようにしておく。

[0215] 生体、臓器または組織すなわち牛の肝臓の組織295で使用されている(単数か複数の)蛍光色素または(単数か複数の)蛍光蛋白質の蛍光波長分光特性を確認する(SC1)。蛍光色素または蛍光蛋白質の蛍光波長分光特性は、観察装置(例えば画像処理部250内のハードディスク)にあらかじめ記憶させておくか、特定の蛍光物質だけで染色されている部位があらかじめ分かっている場合にはその部位を実測して取得してもよい。

[0216] 次に、特定の波長の励起光で生体、臓器または組織すなわち牛の肝臓の組織295を励起し、確認した蛍光色素または蛍光蛋白質の蛍光波長分光特性のピーク近くの透過波長域を持つフィルターを介して生体、臓器または組織すなわち牛の肝臓の組織295の外にある撮影装置230によって撮影して蛍光画像を取得する(SC2)。

[0217] さらに、受光用フィルターターレット234のフィルターを切り換えて、別の蛍光色素または蛍光蛋白質の蛍光波長分光特性のピーク近くの透過波長域を持つ別のフィルターを介して撮影装置230によって撮影して別の蛍光像を取得する(SC3)。つまり、撮像素子235に入射する光の波長を変えて別の蛍光像を取得する。

[0218] 必要であればSC3の作業(撮像素子235に入射する光の波長の変更と撮影)を繰り返す(SC4)。

[0219] 取得された複数の蛍光像の画像データから計算によって真の蛍光像の画像を求める(SC5)。真の蛍光像の画像は、使用している蛍光物質ごとの蛍光波長分光特性データを実測データと比較し、蛍光物質ごとに蛍光を分離(特定)することによって求める。このようにして求める真の蛍光像の画像は、より多くの蛍光像を取得して計算するほど、輝度の誤差がより少ないものとなるが、その反面、蛍光色素や蛍光蛋白質

の退色が多くなる。

[0220] 求めた真の蛍光像の画像を表示装置240に表示する(SC6)。

[0221] さらに必要であれば、求めた真の蛍光像の画像を画像処理部250内の画像記録部251に保存する(SC7)。

[0222] このような処理を行なうことによって、蛍光物質ごとの複数の真の蛍光像の画像を得ることができる。また、自家蛍光の吸収波長分光特性をあらかじめ取得しておき、蛍光物質ごとの蛍光分離と同様の処理によって自家蛍光を分離して特定の蛍光物質の真の蛍光像の画像を得ることもできる。

[0223] このように本実施形態では、例えば、照明装置210は、特定の波長の励起光で生体、臓器または組織を内から照明し、撮影装置230は複数の異なる波長域で撮影し、画像処理部250は、撮影装置230によって撮影された複数の蛍光像の画像信号に基づいて少なくとも二つの蛍光物質に対応した少なくとも二つの蛍光を分離して生体、臓器または組織の少なくとも二つの蛍光像の画像を形成する。すなわち、特定の波長の励起光で生体、臓器または組織を内から照明し、透過波長帯域が異なる複数のフィルターを介して生体、臓器または組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて少なくとも二つの蛍光物質に対応した少なくとも二つの蛍光を分離して生体、臓器または組織の少なくとも二つの蛍光像の画像を得る。これによって、不要な蛍光の成分が取り除かれた複数の好適な蛍光像(真の蛍光像)の画像を得ることができる。また、これに基づいて生体、臓器または組織内の蛍光物質の位置(分布)や量や面積を検討したり確認したりすることができる。

[0224] または、照明装置210は、特定の波長の励起光で生体、臓器または組織を内から照明し、撮影装置230は複数の異なる波長域で撮影し、画像処理部250は、撮影装置230によって撮影された複数の蛍光像の画像信号に基づいて生体、臓器または組織の自家蛍光を分離して生体、臓器または組織の少なくとも一つの蛍光像の画像を形成する。すなわち、特定の波長の励起光で生体、臓器または組織を内から照明し、透過波長帯域が異なる複数のフィルターを介して生体、臓器または組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて生体、臓器または組織の自家蛍光を分離して生体、臓器または組織の少なくとも一つの蛍光像の画像を得る。これに

よって、自家蛍光の成分が取り除かれた好適な蛍光像(真の蛍光像)の画像を得ることができる。また、これに基づいて生体、臓器または組織内の蛍光物質の位置(分布)や量や面積を検討したり確認したりすることができる。

[0225] (第11の実施形態)

本実施形態は、別の観察装置に向けられている。図41は、本発明の第11の実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。本実施形態の観察装置は、図34に示した第8の実施形態の観察装置に類似している。図41において、図34に示された部材と同一の参照符号で指示された部材は同様の部材であり、その詳しい説明は省略する。

[0226] 図41に示されるように、本実施形態の観察装置は、第8の実施形態の照明装置210に代えて別の照明装置310を備えている。照明装置310は、照明光または励起光を発する複数のレーザが取り付け可能なレーザコンバイナー311と、生体、臓器または組織に導入可能な光射出部316と、照明光または励起光を光射出部316に案内するとともに光射出部316から光を取り込んで結像させる生体内観察装置320と、生体内観察装置320によって結像された光学像を光電変換する撮像素子を含む受光部319とを備えている。

[0227] レーザコンバイナー311には、アルゴンレーザやヘリウムイオンレーザやレーザダイオードなどを取り付けることができる。生体内観察装置320はレーザコンバイナー311から供給される照明光または励起光を光射出部316に導く。光射出部316は、例えば、ファイバーバンドルで構成され、生体内観察装置320から供給される照明光または励起光を射出する。

[0228] 生体内観察装置320は、光射出部316を介して生体、臓器または組織を光学的に観察するための共焦点走査光学系を内蔵している。共焦点走査光学系は、走査手段としてガルバノメーターミラー322と、観察面すなわち射出される光ビームの収束点に対して共焦点の位置にあるピンホールとを含んでおり、光射出部316から射出される光ビームをガルバノメーターミラー322によって二次元的に走査するとともに、観察面近くからの光だけをピンホールによって選択的に取り出して結像させる。これによって、観察面から遠い部位から光射出部316に入射した不所望な光の影響のない

良好な観察面の光学像を取得することができる。

- [0229] 観察装置は、さらに、結像光学系ターレット231および受光用フィルターターレット234を制御するコントローラー262と、レーザコンバイナー311およびガルバノメーターミラー322を制御するコントローラー264とを備えている。
- [0230] 本実施形態では、光射出部316から照明光または励起光を射出して生体、臓器または組織つまりマウス291を内から照明し、生体、臓器または組織つまりマウス291を外にある撮影装置230によって生体、臓器または組織つまりマウス291を外から撮影して透過像または蛍光像を取得するとともに、生体内観察装置320によって生体、臓器または組織つまりマウス291を内から撮影して光学像(反射像または蛍光像)を取得する。表示装置240は、撮影装置230によって取得された透過像または蛍光像の画像246と生体内観察装置320によって取得された光学像の画像247とを表示する。
- [0231] 生体、臓器または組織つまりマウス291を内から撮影して取得される光学像は共焦点光学系によって結像されるので、光射出部316から射出された照明光または励起光が生体、臓器または組織つまりマウス291の内部の表面で反射や散乱されて発生した不所望な光による悪影響をほとんど受けない。
- [0232] このように本実施形態では、照明装置310が、生体、臓器または組織を内から照明する機能に加えて、生体、臓器または組織を内から撮影する撮影機能を有している。表示装置240は、生体、臓器または組織を外から撮影した画像と、生体、臓器または組織を内から撮影した画像とを表示する。すなわち、生体、臓器または組織を外から撮影するだけでなく、さらに生体、臓器または組織を内から撮影し、生体、臓器または組織を外から撮影した画像と生体、臓器または組織を内から撮影した画像とを表示装置240に表示する。これによって、生体、臓器または組織内の目的分子の広い範囲における分布状態と、生体、臓器または組織内の目的分子の組織レベルまたは細胞レベルでの分布状態とを容易に比較することができる。さらには、生体、臓器または組織を外から撮影した蛍光画像と生体、臓器または組織を内から撮影した蛍光画像とを用いて生体、臓器または組織内の蛍光物質の量や面積の変化をミクロ的かつマクロ的に観察することによって蛍光物質の量や面積の経時変化を比較または検

討することもできる。

- [0233] 本実施形態の観察装置は、FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) やBRET (Bioluminescence Resonance Energy Transfer) と呼ばれる生体分子の相互作用を確認するための実験手法に適用することもできる。
- [0234] FRETやBRETは、「共鳴エネルギー転移 (RET)」を利用して、二つの物質 (ドナーとアクセプター) が非常に接近した状態 (または結合状態) にあるかないかを検出する手法である。ドナーが蛍光物質の場合はFRETと呼ばれ、ドナーとしてはCFP (蛍光蛋白質)、アクセプターとしてはYFP (蛍光蛋白質) やクエンチャーなどが用いられる。ドナーが生体発光物質の場合はBRETと呼ばれ、ドナーとしてはルシフェラーゼ (生体発光物質)、アクセプターとしてはYFP (蛍光蛋白質) やクエンチャーなどが用いられる。
- [0235] ドナーの近傍 (生理学的に相互作用が発生する程度の距離) に、ドナーと共鳴エネルギー転移現象を起こし得る物質 (アクセプター) が存在すると、両者間に共鳴エネルギー転移が起きて、蛍光波長のピークがシフトしたり、蛍光の明るさが変化したりする。このとき、ドナーとアクセプターは結合している (相関がある) と呼ばれる。また、ドナーの近傍にアクセプターが存在しないときは、ドナーとアクセプターは結合していない (相関がない) と呼ばれる。
- [0236] 本実施形態の観察装置によって取得された蛍光像を調べることによって、二つの物質 (ドナーとアクセプター) が結合状態にあるかないかを調べることができる。これによって、例えば薬が患部に結合して効いているか否かを知ることができる。
- [0237] つまり、本実施形態の観察装置は、FRETやBRETへの適用において、照明装置は、蛍光色素や生体発光物質などの第一物質と、第一物質と結合したときに共鳴エネルギー転移現象を起こす第二物質とを含む生体、臓器または組織を内から照明し、画像処理部は、撮影装置によって撮影された蛍光像の画像信号に基づいて生体、臓器または組織内の分子の相関や結合を検出する。すなわち、第一物質と、第一物質と結合したときに共鳴エネルギー転移現象を起こす第二物質とを含む生体、臓器または組織を外から撮影して取得した蛍光像の画像に基づいて生体、臓器または組織内の分子の相関や結合を検出する。これによって、生体、臓器または組織の中で

の分子の反応を可視化することができる。

[0238] (第12の実施形態)

本実施形態は、別の観察装置に向けられている。図42は、本発明の第12の実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。本実施形態の観察装置は、図34に示した第8の実施形態の観察装置に類似している。図42において、図34に示された部材と同一の参照符号で指示された部材は同様の部材であり、その詳しい説明は省略する。

[0239] 図42に示されるように、本実施形態の観察装置では、照明装置210Aは、第8の実施形態の光射出部216に代えて、照明光または励起光を外部に射出する複数の光射出部たとえば二つの光射出部217と218を有し、光射出部217と218はいずれも生体、臓器または組織に導入可能である。図42に図示される照明装置210Aは二つの光射出部217と218を備えているが、その個数はこれに限定されるものではなく、三つ以上の光射出部を備えていてもよい。

[0240] 光射出部217と218は、第8の実施形態と同様に、これに限定されないが、例えばファイバーバンドルで構成される。本実施形態では生体、臓器または組織はマウス291であり、光射出部217は口からマウス291内に挿入されており、光射出部218は肛門からマウス291内に挿入されている。

[0241] 照明光または励起光は二つの光射出部217と218から射出されてマウス291を内から照明する。

[0242] このように本実施形態では、照明光または励起光を外部に射出する複数の光射出部216を生体、臓器または組織に導入して生体、臓器または組織を内から照明する。これによって、生体、臓器または組織つまりマウス291を広い範囲にわたって内から照明できる。

[0243] (第13の実施形態)

本実施形態は、別の観察装置に向けられている。図43は、本発明の第13の実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。本実施形態の観察装置は、図41に示した第11の実施形態の観察装置に類似している。図43において、図41に示された部材と同一の参照符号で指示された部材は同様の部材であり、その詳しい説明は

省略する。

[0244] 図43に示されるように、本実施形態の観察装置では、照明装置310Aは、第11の実施形態の照明装置310に加えて、さらに、照明光学系370を備えている。照明光学系370は、照明光または励起光を発する光源371と、照明光または励起光を外部に射出する光射出部372とを備えており、光射出部372は生体、臓器または組織に導入可能である。

[0245] 光源371は、これに限定されないが、例えばキセノンランプや水銀灯やハロゲンランプで構成される。光射出部372は、これに限定されないが、例えばファイバーバンドルで構成される。

[0246] すなわち、照明装置310Aは、照明光または励起光を外部に射出する複数の光射出部たとえば光射出部316と光射出部372を有し、光射出部316と光射出部372はいずれも生体、臓器または組織に導入可能である。

[0247] 本実施形態では生体、臓器または組織はマウス291であり、生体内観察装置320の光射出部316は口からマウス291内に挿入されており、照明光学系370の光射出部372は肛門からマウス291内に挿入されている。

[0248] 照明光または励起光は光射出部316と光射出部372から射出されてマウス291を内から照明する。

[0249] このように本実施形態では、照明光または励起光を外部に射出する複数の光射出部216を生体、臓器または組織に導入して生体、臓器または組織を内から照明する。これによって、生体、臓器または組織つまりマウス291を広い範囲にわたって内から照明できる。

[0250] (第14の実施形態)

本実施形態は、別の観察装置に向けられている。図44は、本発明の第14の実施形態の観察装置の構成を概略的に示している。本実施形態の観察装置は、図34に示した第8の実施形態の観察装置に類似している。図44において、図34に示された部材と同一の参照符号で指示された部材は同様の部材であり、その詳しい説明は省略する。

[0251] 図44に示されるように、本実施形態の観察装置では、照明装置210は、光射出部

216の先端に取り付けられた、光を拡散させるバルーンをさらに備えている。

[0252] この観察装置では、光射出部216から射出される照明光または励起光はバルーンで散乱されて、生体、臓器または組織すなわちマウス291に照射される。

[0253] つまり本実施形態では、光射出部216から射出される照明光または励起光を拡散させて照明している。これによって、生体、臓器または組織を広い範囲にわたって内から照明することができる

これまで、図面を参照しながら本発明の実施形態を述べたが、本発明は、これらの実施形態に限定されるものではなく、その要旨を逸脱しない範囲において様々な変形や変更が施されてもよい。

[0254] 本発明は、ひとつには、生体、臓器または組織の観察装置に向けられており、下記の各項の観察装置を含んでいる。

[0255] 1. 本発明の観察装置は、生体、臓器または組織を内から照明するための照明装置と、生体、臓器または組織を外から撮影して生体、臓器または組織の透過像と蛍光像の少なくとも一方の光学像を取得するための撮影装置とを備えている。ここで、光射出部を生体、臓器または組織に「導入」とは、光射出部を生体、臓器または組織の腔に挿入したり、光射出部を生体、臓器または組織に刺したり、光射出部を生体、臓器または組織に押し当てたりすることをいう。

[0256] この観察装置では、生体、臓器または組織を内から照明する。これによって、生体、臓器または組織を効率よく照明し解像度よく観察することができる。

[0257] 2. 本発明の別の観察装置は、第1項の観察装置において、照明装置は、照明光または励起光を発する光源と、照明光または励起光を外部に射出する光射出部とを備えており、光射出部は生体、臓器または組織に導入可能である。

[0258] この観察装置では、光射出部を生体、臓器または組織に導入して光射出部から照明光または励起光を射出することによって生体、臓器または組織を内から照明する。

[0259] 3. 本発明の別の観察装置は、第2項の観察装置において、撮影装置は、生体、臓器または組織からの光を結像させる結像光学系と、結像光学系によって結像された光学像を光電変換して画像信号を生成する撮像素子とを備えており、さらに、画像を表示するための表示装置と、撮影装置からの画像信号を処理して表示装置に表

示する画像を形成するための画像処理部とを備えている。

- [0260] 4. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、画像処理部は、画像を記録するための画像記録部をさらに備えている。
- [0261] 5. 本発明の別の観察装置は、第2項の観察装置において、照明装置は、光射出部からの照明光または励起光の射出を制御する制御部をさらに備えている。
- [0262] 6. 本発明の別の観察装置は、第2項の観察装置において、照明装置は、光射出部から射出される照明光または励起光の波長を切り換える手段をさらに備えている。
- [0263] この観察装置では、蛍光蛋白質、例えば、GFP (Green Florescent Protein)、DsRed、RFP、CFP、YFP、かえでなどや、蛍光色素、例えば、FITC、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 647、Alexa Fluor 660、Alexa Fluor 680、Alexa Fluor 700、Alexa Fluor 750、Rhodamine、Texas Red、Cy5、Cy5.5、Cy7、IRDye750、ICGなどに対応した波長の励起光で生体、臓器または組織を内から照明することができる。
- [0264] 7. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、照明装置は、生体、臓器または組織を内から撮影する撮影機能を有している。
- [0265] この観察装置では、生体、臓器または組織内の目的分子の広い範囲における分布状態と、生体、臓器または組織内の目的分子の組織レベルまたは細胞レベルでの高解像度の分布状態とを確認することができる。
- [0266] 8. 本発明の別の観察装置は、第7項の観察装置において、表示装置は、生体、臓器または組織を外から撮影した画像と、生体、臓器または組織を内から撮影した画像とを表示する。
- [0267] この観察装置では、生体、臓器または組織内の目的分子の広い範囲における分布状態と、生体、臓器または組織内の目的分子の組織レベルまたは細胞レベルでの分布状態とを容易に比較することができる。
- [0268] 9. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、撮影装置は透過像と蛍光像とを取得し、画像処理部は透過像の画像と蛍光像の画像とを形成し、表示装置は透過像の画像と蛍光像の画像とを並べて表示する。
- [0269] この観察装置では、蛍光像と透過像とを比較することによって蛍光を発生している

部位を特定することができる。

[0270] 10. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、撮影装置は透過像と蛍光像とを取得し、画像処理部は透過像の画像と蛍光像の画像とを重ねた画像を形成し、表示装置は透過像の画像と蛍光像の画像とを重ねた画像を表示する。

[0271] この観察装置では、蛍光像の画像と透過像の画像とを重ねた画像に基づいて蛍光を発生している部位を特定することができる。

[0272] 11. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、撮影装置は蛍光像を取得し、画像処理部は蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを形成し、表示装置は蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを並べて表示する。

[0273] 微分画像は、生体、臓器または組織内の屈折率分布によって発生する散乱光をコントラストに変えて表示しているため生体、臓器または組織の形状の認識を可能にする。

[0274] この観察装置では、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを比較することによって蛍光を発生している部位を特定することができる。

[0275] 12. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、撮影装置は蛍光像を取得し、画像処理部は蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを重ねた画像を形成し、表示装置は蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを重ねた画像を表示する。

[0276] この観察装置では、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを重ねた画像に基づいて蛍光を発生している部位を特定することができる。

[0277] 13. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、撮影装置は透過像と蛍光像とを取得し、画像処理部は蛍光像の画像と透過像の微分画像とを形成し、表示装置は蛍光像の画像と透過像の微分画像とを並べて表示する。

[0278] この観察装置では、蛍光像の画像と透過像の微分画像とを比較することによって蛍光を発生している部位を特定することができる。

[0279] 14. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、撮影装置は透過像と蛍光像とを取得し、画像処理部は蛍光像の画像と透過像の微分画像とを重ねた画像を形成し、表示装置は蛍光像の画像と透過像の微分画像とを重ねた画像を表示する。

[0280] この観察装置では、蛍光像の画像と透過像の微分画像とを重ねた画像に基づいて蛍光を発生している部位を特定することができる。

[0281] 15. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、照明装置は、光射出部から射出される励起光の波長を切り換える手段を備えており、照明装置は、波長が異なる複数種類の励起光で生体、臓器または組織を内から照明し、画像処理部は、撮影装置によって撮影された複数の蛍光像の画像信号に基づいて励起光の種類に対応した複数の蛍光を分離して複数の蛍光像の画像を形成する。

[0282] この観察装置では、蛍光物質の分布や量などを確認することができる。

[0283] 16. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、照明装置は、光射出部から射出される励起光の波長を切り換える手段を備えており、照明装置は、波長が異なる複数種類の励起光で生体、臓器または組織を内から照明し、画像処理部は、撮影装置によって撮影された複数の蛍光像の画像信号に基づいて生体、臓器または組織の自家蛍光を分離して生体、臓器または組織の少なくとも一つの蛍光像の画像を形成する。

[0284] この観察装置では、蛍光物質の分布や量などを確認することができる。

[0285] 17. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、撮影装置は、撮像素子に入射する蛍光の波長を切り換える手段を備えており、照明装置は、特定の波長の励起光で生体、臓器または組織を内から照明し、撮影装置は複数の異なる波長域で撮影し、画像処理部は、撮影装置によって撮影された複数の蛍光像の画像信号に基づいて少なくとも二つの蛍光物質に対応した少なくとも二つの蛍光を分離して生体、臓器または組織の少なくとも二つの蛍光像の画像を形成する。

[0286] この観察装置では、蛍光物質の分布や量などを確認することができる。

[0287] 18. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、撮影装置は、撮像素子に入射する蛍光の波長を切り換える手段を備えており、照明装置は、特定の波長の励起光で生体、臓器または組織を内から照明し、撮影装置は複数の異なる波長域で撮影し、画像処理部は、撮影装置によって撮影された複数の蛍光像の画像信号に基づいて生体、臓器または組織の自家蛍光を分離して生体、臓器または組織の少なくとも一つの蛍光像の画像を形成する。

- [0288] この観察装置では、蛍光物質の分布や量などを確認することができる。
- [0289] 19. 本発明の別の観察装置は、第3項の観察装置において、照明装置は、第一物質と、第一物質と結合したときに共鳴エネルギー転移現象を起こす第二物質とを含む生体、臓器または組織を内から照明し、画像処理部は、撮影装置によって撮影された蛍光像の画像信号に基づいて生体、臓器または組織内の分子の相関や結合を検出する。
- [0290] この観察装置では、蛍光物質と結合して共鳴エネルギー転移現象を起こし得る物質を使用して蛍光像を取得することによって、生体、臓器または組織の中での分子の反応を可視化することができる。
- [0291] 20. 本発明の別の観察装置は、第1項の観察装置において、照明装置は、照明光または励起光を外部に射出する複数の光射出部を有し、光射出部はいずれも生体、臓器または組織に導入可能である。
- [0292] この観察装置では、生体、臓器または組織を広い範囲にわたって照明できる。
- [0293] 21. 本発明の別の観察装置は、第2項の観察装置において、照明装置は、光射出部の先端に取り付けられた、光を拡散させるバルーンをさらに備えている。
- [0294] この観察装置では、光射出部から射出される照明光または励起光がバルーンで散乱されるため、生体、臓器または組織の広い範囲が照明される。
- [0295] 22. 第1項の観察装置において、生体は、マウス、ラット、ウサギ、猫、犬、豚、牛、羊、ヤギ、馬、猿、ゴリラ、チンパンジーおよび人間からなる群より選ばれる生きた哺乳類である。
- [0296] 23. 第1項の観察装置において、臓器は、脳、肺、肝臓、脾臓、骨髄、胸腺、心臓、リンパ、血液、骨、軟骨、膵臓、肝臓、胆嚢、胃、腸、精巣、卵巣、子宮、直腸、神経系、線および血管からなる群より選ばれる臓器である。
- [0297] 24. 第1項の観察装置において、組織は、複数の細胞が三次元的に構成されているものである。
- [0298] 本発明は、ひとつには、生体、臓器または組織の観察方法に向けられており、下記の各項の観察方法を含んでいる。
- [0299] 25. 本発明の観察方法は、生体、臓器または組織を内から照明し、生体、臓器ま

たは組織を外から撮影する。

- [0300] 26. 本発明の別の観察方法は、照明光または励起光を外部に射出する光射出部を生体、臓器または組織に導入し、光射出部から照明光または励起光を射出して生体、臓器または組織を内から照明し、生体、臓器または組織を外から撮影して生体、臓器または組織の透過像と蛍光像の少なくとも一方の光学像を取得し、取得した光学像の画像を表示装置に表示する。
- [0301] 27. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、生体、臓器または組織の腔に光射出部を挿入して照明する。
- [0302] 28. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、光射出部を生体、臓器または組織に刺して照明する。
- [0303] 29. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、光射出部を生体、臓器または組織に押し当てて照明する。
- [0304] 30. 本発明の別の観察方法は、第27項の観察方法において、生体の口腔または鼻腔または子宮腔または肛門または耳の穴から光射出部を挿入して照明する。
- [0305] 31. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、さらに生体、臓器または組織を内から撮影し、生体、臓器または組織を外から撮影した画像と生体、臓器または組織を内から撮影した画像とを表示装置に表示する。
- [0306] 32. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、生体、臓器または組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、透過像の画像と蛍光像の画像とを並べて表示装置に表示する。
- [0307] 33. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、生体、臓器または組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、透過像の画像と蛍光像の画像とを重ねた画像を表示装置に表示する。
- [0308] 34. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、生体、臓器または組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを表示装置に並べて表示する。
- [0309] 35. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、生体、臓器または組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを重ね

た画像を表示装置に表示する。

- [0310] 36. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、生体、臓器または組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、蛍光像の画像と透過像の微分画像とを並べて表示装置に表示する。
- [0311] 37. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、生体、臓器または組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、蛍光像の画像と透過像の微分画像とを重ねた画像を表示装置に表示する。
- [0312] 38. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、波長が異なる複数種類の励起光で生体、臓器または組織を内から照明し、生体、臓器または組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて励起光の種類に対応した複数の蛍光を分離して複数の蛍光像の画像を得る。
- [0313] 39. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、波長が異なる複数種類の励起光で生体、臓器または組織を内から照明し、生体、臓器または組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて生体、臓器または組織の自家蛍光を分離して生体、臓器または組織の少なくとも一つの蛍光像の画像を得る。
- [0314] 40. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、特定の波長の励起光で生体、臓器または組織を内から照明し、透過波長帯域が異なる複数のフィルターを介して生体、臓器または組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて少なくとも二つの蛍光物質に対応した少なくとも二つの蛍光を分離して生体、臓器または組織の少なくとも二つの蛍光像の画像を得る。
- [0315] 41. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、特定の波長の励起光で生体、臓器または組織を内から照明し、透過波長帯域が異なる複数のフィルターを介して生体、臓器または組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて生体、臓器または組織の自家蛍光を分離して生体、臓器または組織の少なくとも一つの蛍光像の画像を得る。
- [0316] 42. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、第一物質と、第一物質と結合したときに共鳴エネルギー転移現象を起こす第二物質とを含む生体、臓

器または組織を外から撮影して取得した蛍光像の画像に基づいて生体、臓器または組織内の分子の相関や結合を検出する。

[0317] 43. 本発明の別の観察方法は、第25項の観察方法において、照明光または励起光を外部に射出する複数の光射出部を生体、臓器または組織に導入して生体、臓器または組織を内から照明する。

[0318] 44. 本発明の別の観察方法は、第26項の観察方法において、光射出部から射出される照明光または励起光を拡散させて照明する。

[0319] 45. 第25項の観察方法において、生体は、マウス、ラット、ウサギ、猫、犬、豚、牛、羊、ヤギ、馬、猿、ゴリラ、チンパンジーおよび人間からなる群より選ばれる生きた哺乳類である。

[0320] 46. 第25項の観察方法において、臓器は、脳、肺、肝臓、脾臓、骨髄、胸腺、心臓、リンパ、血液、骨、軟骨、膵臓、肝臓、胆嚢、胃、腸、精巣、卵巣、子宮、直腸、神経系、線および血管からなる群より選ばれる臓器である。

[0321] 47. 第25項の観察方法において、組織は、複数の細胞が三次元的に構成されているものである。

[0322] 本発明は、ひとつには、生体、臓器または組織を用いた実験方法に向けられており、下記の各項の実験方法を含んでいる。

[0323] 48. 本発明の実験方法は、照明光または励起光を外部に射出する光射出部を生体、臓器または組織に導入し、光射出部から照明光または励起光を射出して生体、臓器または組織を内から照明し、生体、臓器または組織を外から撮影して生体、臓器または組織の蛍光像を取得し、取得した蛍光像の画像を他の画像と比較して生体、臓器または組織内の蛍光物質の量や面積の経時的変化を比較したり検討したりする。

[0324] 49. 本発明の別の実験方法は、第48項の実験方法において、さらに生体、臓器または組織を内から撮影して生体、臓器または組織の蛍光像を取得し、生体、臓器または組織を外から撮影した蛍光像の画像と生体、臓器または組織を内から撮影した蛍光像の画像とを用いて生体、臓器または組織内の蛍光物質の量や面積の変化をミクロ的かつマクロ的に観察することによって蛍光物質の量や面積の経時変化を比

較または検討する。

- [0325] 50. 本発明の別の実験方法は、第48項の実験方法において、生体、臓器または組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、透過像の画像と蛍光像の画像とに基づいて生体、臓器または組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する。
- [0326] 51. 本発明の別の実験方法は、第48項の実験方法において、生体、臓器または組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、透過像と蛍光像とを重ねた画像に基づいて生体、臓器または組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する。
- [0327] 52. 本発明の別の実験方法は、第48項の実験方法において、生体、臓器または組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とに基づいて生体、臓器または組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する。
- [0328] 53. 本発明の別の実験方法は、第48項の実験方法において、生体、臓器または組織を外から撮影して蛍光像を取得し、蛍光像の画像と蛍光像の微分画像とを重ねた画像に基づいて生体、臓器または組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する。
- [0329] 54. 本発明の別の実験方法は、第48項の実験方法において、生体、臓器または組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、蛍光像の画像と透過像の微分画像とに基づいて生体、臓器または組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する。
- [0330] 55. 本発明の別の実験方法は、第48項の実験方法において、生体、臓器または組織を外から撮影して透過像と蛍光像とを取得し、蛍光像の画像と透過像の微分画像とを重ねた画像に基づいて生体、臓器または組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する。
- [0331] 56. 本発明の別の実験方法は、第48項の実験方法において、波長が異なる複数種類の励起光で生体、臓器または組織を内から照明し、生体、臓器または組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて励起光の種類に対応した複数の蛍光を分離して複数の蛍光像の画像を得ることによって生体、臓器または組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する。
- [0332] 57. 本発明の別の実験方法は、第48項の実験方法において、波長が異なる複

数種類の励起光で生体、臓器または組織を内から照明し、生体、臓器または組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて生体、臓器または組織の自家蛍光を分離して生体、臓器または組織の少なくとも一つの蛍光像の画像を得ることによって生体、臓器または組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する。

[0333] 58. 本発明の別の実験方法は、第48項の実験方法において、特定の波長の励起光で生体、臓器または組織を内から照明し、透過波長帯域が異なる複数のフィルターを介して生体、臓器または組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて少なくとも二つの蛍光物質に対応した少なくとも二つの蛍光を分離して生体、臓器または組織の少なくとも二つの蛍光像の画像を得ることによって生体、臓器または組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する。

[0334] 59. 本発明の別の実験方法は、第48項の実験方法において、特定の波長の励起光で生体、臓器または組織を内から照明し、透過波長帯域が異なる複数のフィルターを介して生体、臓器または組織を外から撮影して取得した複数の蛍光像の画像に基づいて生体、臓器または組織の自家蛍光を分離して生体、臓器または組織の少なくとも一つの蛍光像の画像を得ることによって生体、臓器または組織内の蛍光物質の位置や量や面積を検討する。

請求の範囲

- [1] 励起光または照明光をステージに載置された試料に照射する光源と、
ステージに対向配置され、試料からの蛍光または反射光を集光する対物レンズと、
該対物レンズの試料上の像を結像させる結像レンズと、
該結像レンズにより結像された試料上の像を撮像する撮像手段とを備え、
倍率の異なる対物レンズが複数備えられるとともに、該対物レンズを切り替える対物
レンズ切替機構が設けられ、
倍率の異なる結像レンズが複数備えられるとともに、該結像レンズを切り替える結像
レンズ切替機構が設けられている観察装置。
- [2] 試料を照明する照明光をリレーするリレー光学系と、前記結像レンズに保持され、
前記光源からの照明光を前記リレー光学系に向けて偏向する反射部材とを有する請
求項1に記載の観察装置。
- [3] 前記試料を照明する照明光をリレーするリレー光学系と、複数のダイクロイックミラ
ーおよび光源からの照明光を前記リレー光学系に向けてに向けて偏向する反射部
材を保持して選択的に光源に対向配置させる回転ターレットとを有する請求項1に記
載の観察装置。
- [4] 前記リレー光学系が、対物レンズまたは対物レンズ切替機構に保持されている請求
項2または請求項3に記載の観察装置。
- [5] 前記リレー光学系が、光源からの照明光を2以上に分割し、分割された2以上の照
明光を標本に対して別々の方向から照射する請求項2から請求項4のいずれかに記
載の観察装置。
- [6] 高倍率の対物レンズと高倍率の結像レンズとが選択されたときに、これら高倍率の
対物レンズと高倍率の結像レンズとの間の光軸上に挿入配置されるズーム機構を備
える請求項1に記載の観察装置。
- [7] 低倍率の対物レンズと低倍率の結像レンズとが選択されたときに、前記ズーム機構
が、前記光軸上から取り外し可能に設けられている請求項6に記載の観察装置。
- [8] 前記結像レンズの結像位置を調整する同焦調整機構を備える請求項1から請求項
7のいずれかに記載の観察装置。

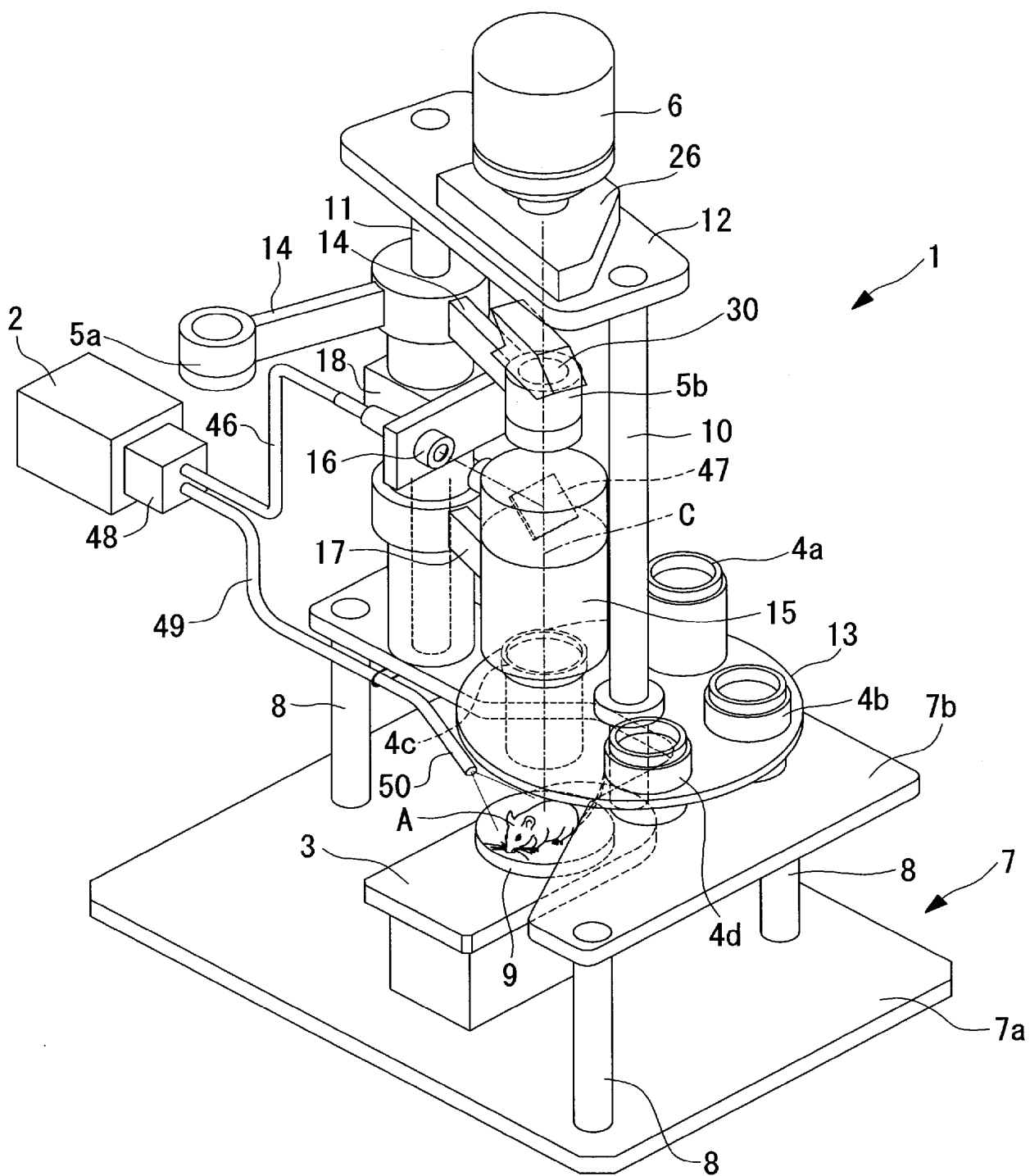
- [9] 高倍率の結像レンズに、該結像レンズと前記撮像手段との間の光路を迂回させ、結像レンズから撮像手段の像位置までの直線距離を低倍率の結像レンズに一致させる光路迂回手段が設けられている請求項1から請求項8のいずれかに記載の観察装置。
- [10] 前記光路迂回手段に、その光路長を調整可能な光路長調整手段が設けられている請求項9に記載の観察装置。
- [11] 前記光路迂回手段に、その光軸の傾斜角度を調整可能な角度調整手段が設けられている請求項9または請求項10に記載の観察装置。
- [12] 前記対物レンズの前記結像レンズの結像位置と共役な位置を調整する対物同焦調整機構を備える請求項1から請求項11のいずれかに記載の観察装置。
- [13] 前記対物レンズ、ズーム機構および結像レンズが、鉛直方向に沿って配置される同一の軸線回りに回転可能に取り付けられている請求項1から請求項12のいずれかに記載の観察装置。
- [14] 前記対物レンズ、ズーム機構および結像レンズが、鉛直方向に沿って配置される2つ以上の軸線回りに回転可能に取り付けられ、
前記対物レンズと前記ズーム機構とが異なる軸線回りに回転可能に取り付けられている請求項1から請求項13のいずれかに記載の観察装置。
- [15] 水平に設置されるベースと、
該ベースから鉛直方向に前記軸線に沿って延びる2つ以上の支柱と、
これらの支柱の上端に掛け渡される梁部材とを備え、
前記撮像手段が、前記梁部材に固定されている請求項13または請求項14に記載の観察装置。
- [16] 前記光軸が、前記2つ以上の支柱の軸線を含む平面から離れた位置に配置されている請求項15に記載の観察装置。
- [17] 前記対物レンズ、ズーム機構および結像レンズが、前記支柱に上方から嵌合されて支柱に固定される筒状の固定ブラケットと、これら対物レンズ、ズームレンズまたは結像レンズを固定する可動ブラケットと、該可動ブラケットを固定ブラケットに対して水平回転可能に組み付けるベアリングとからなる組立体により、支柱の軸線回りに回転

- 可能に取り付けられている請求項13から請求項16のいずれかに記載の観察装置。
- [18] 前記ベースが、前記ステージを固定する第1ベースと、該第1ベースの上方に間隔をあけて配置された第2ベースとを備え、これら第1ベースと第2ベースとが間隔部材によって固定されているとともに、該第2ベースに前記支柱が固定されている請求項13から請求項16のいずれかに記載の観察装置。
- [19] 前記間隔部材が交換可能である請求項18に記載の観察装置。
- [20] 前記ステージに、試料を固定したトレー部材を位置決め状態に固定可能である請求項1から請求項19のいずれかに記載の観察装置。
- [21] 前記トレー部材が、透明または光を吸収する材質からなる請求項20に記載の観察装置。
- [22] 前記撮像手段が交換可能に設けられている請求項1から請求項21のいずれかに記載の観察装置。
- [23] 前記撮像手段が、前記光軸回りに回転可能に設けられている請求項1から請求項22のいずれかに記載の観察装置。
- [24] ステージに載置された試料に励起光を照射するレーザ光源と、
ステージに対向配置され試料からの蛍光を拡大する対物レンズと、該対物レンズにより拡大された試料からの蛍光を結像させる結像レンズとを含む複数のレンズ群と、
前記結像レンズにより結像された試料からの蛍光を撮像する撮像手段と、
前記レンズ群を切り替えるレンズ群切替機構とを備える蛍光観察装置。
- [25] 撮像された蛍光にスペクトラルデコンボリューション処理を施す処理手段を備える請求項24に記載の蛍光観察装置。
- [26] 前記処理手段が、スペクトラルブラインドデコンボリューション処理を施す請求項21に記載の蛍光観察装置。
- [27] 前記試料が生体、臓器または組織であり、
前記光源が前記試料を内から照明するための照明装置であり、
前記撮像手段が前記試料を外から撮影して該試料の透過像と蛍光像の少なくとも一方の光学像を取得するための撮影装置である請求項1に記載の観察装置。
- [28] 請求項27において、照明装置は、照明光または励起光を発する光源と、照明光ま

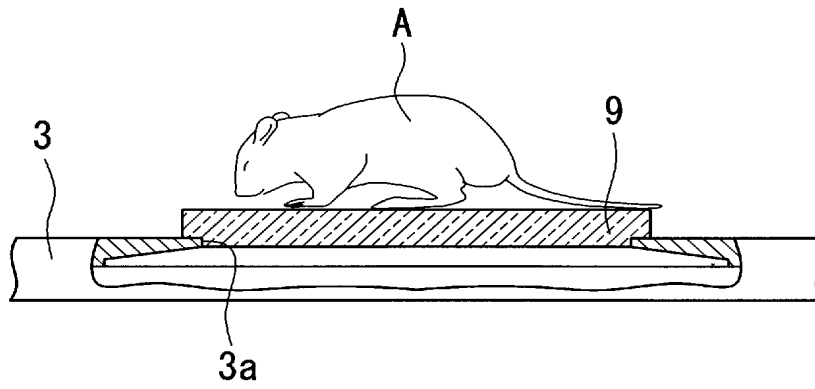
たは励起光を外部に射出する光射出部とを備えており、光射出部は試料に導入可能である観察装置。

- [29] 請求項27において、生体は、マウス、ラット、ウサギ、猫、犬、豚、牛、羊、ヤギ、馬、猿、ゴリラ、チンパンジーおよび人間からなる群より選ばれる生きた哺乳類である観察装置。
- [30] 請求項27において、臓器は、脳、肺、肝臓、脾臓、骨髄、胸腺、心臓、リンパ、血液、骨、軟骨、膵臓、肝臓、胆嚢、胃、腸、精巣、卵巣、子宮、直腸、神経系、線および血管からなる群より選ばれる臓器である観察装置。
- [31] 請求項27において、組織は、複数の細胞が三次元的に構成されているものである観察装置。

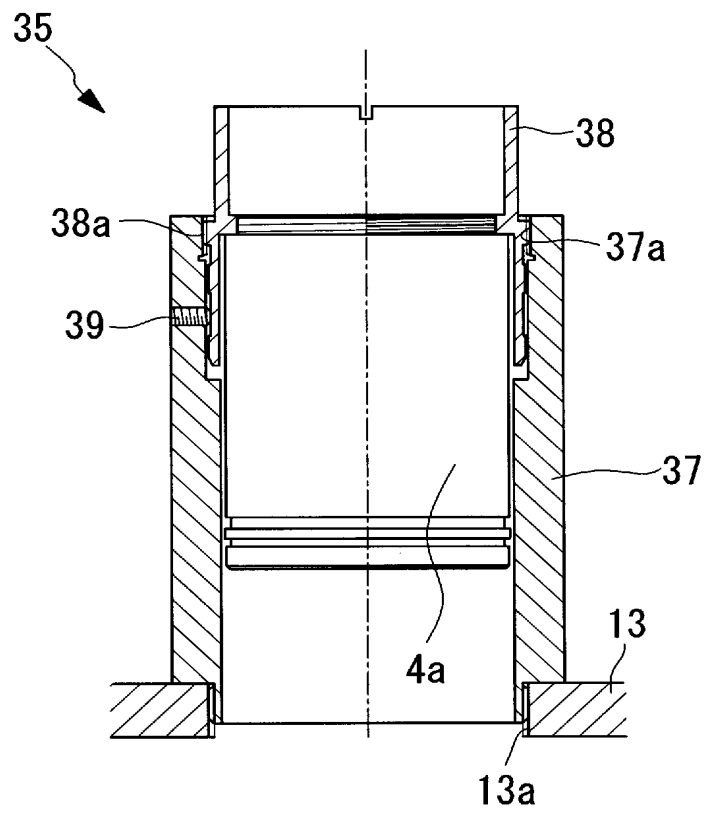
[図1]



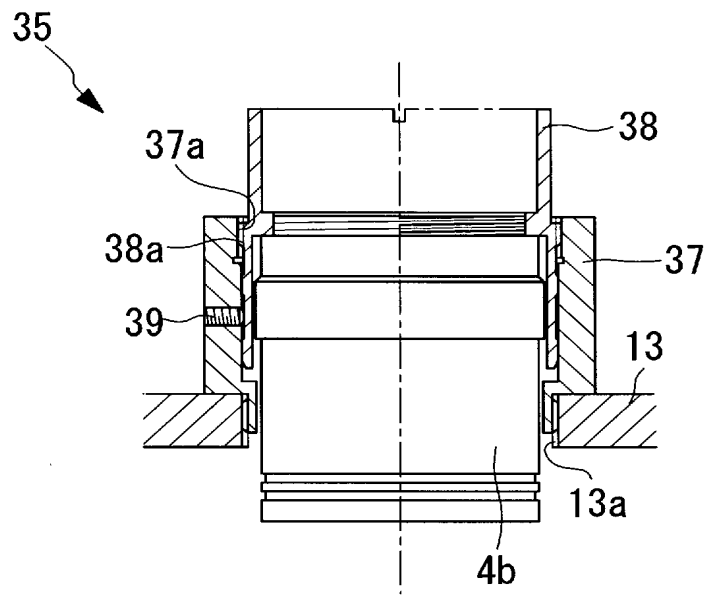
[図2]



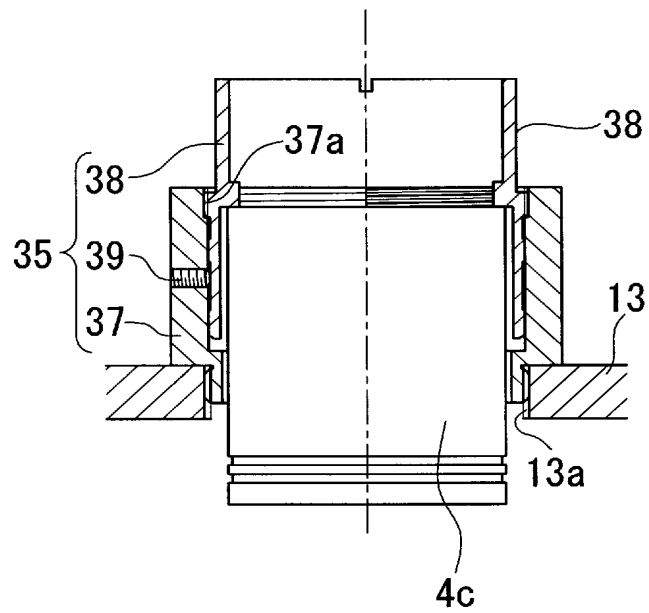
[図3]



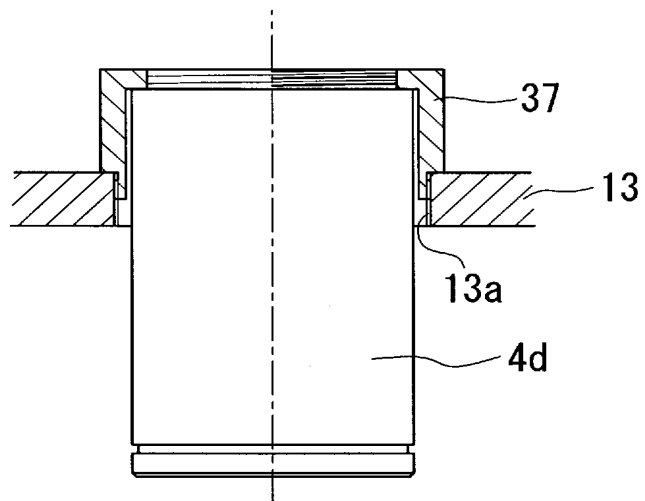
[図4]



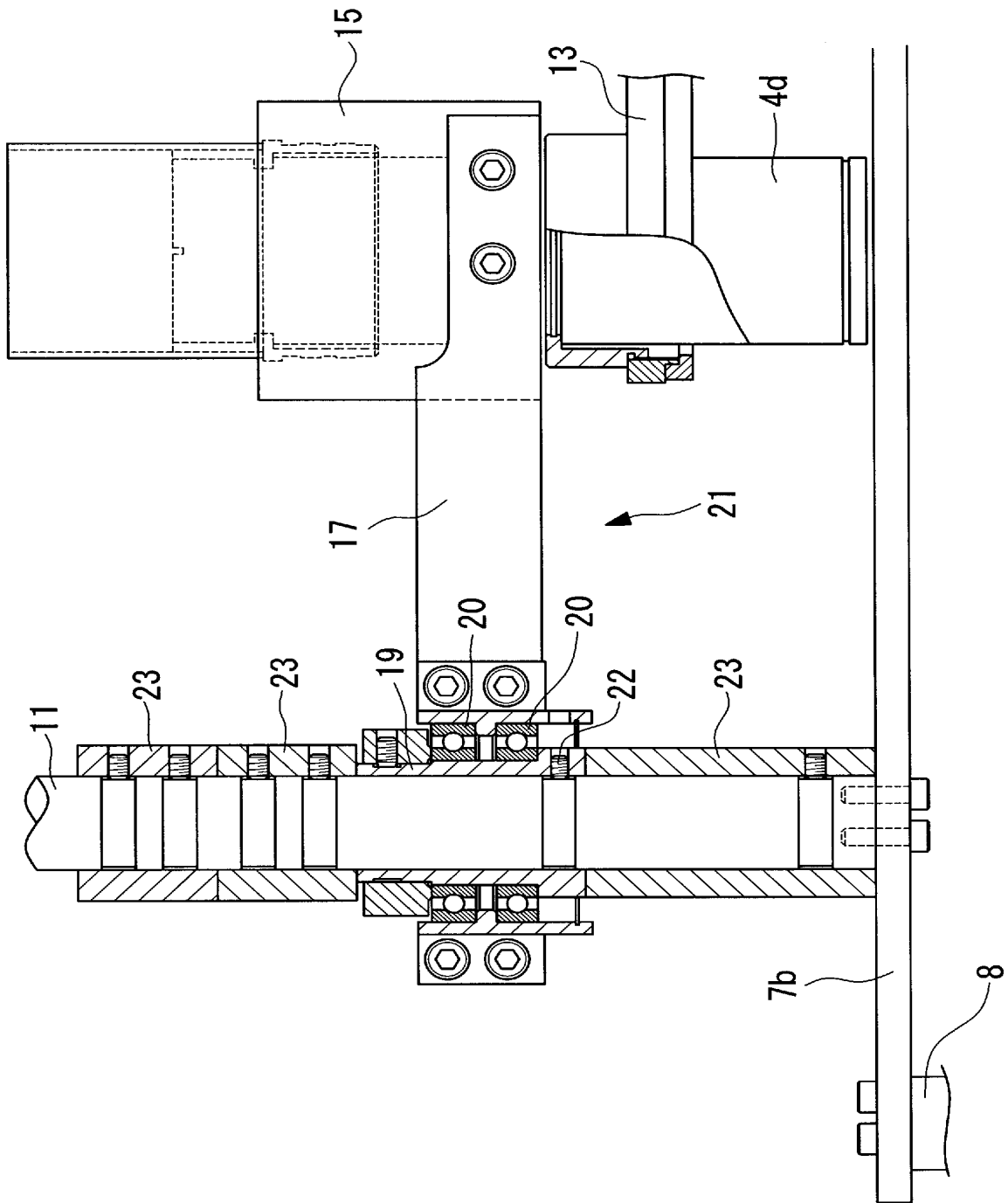
[図5]



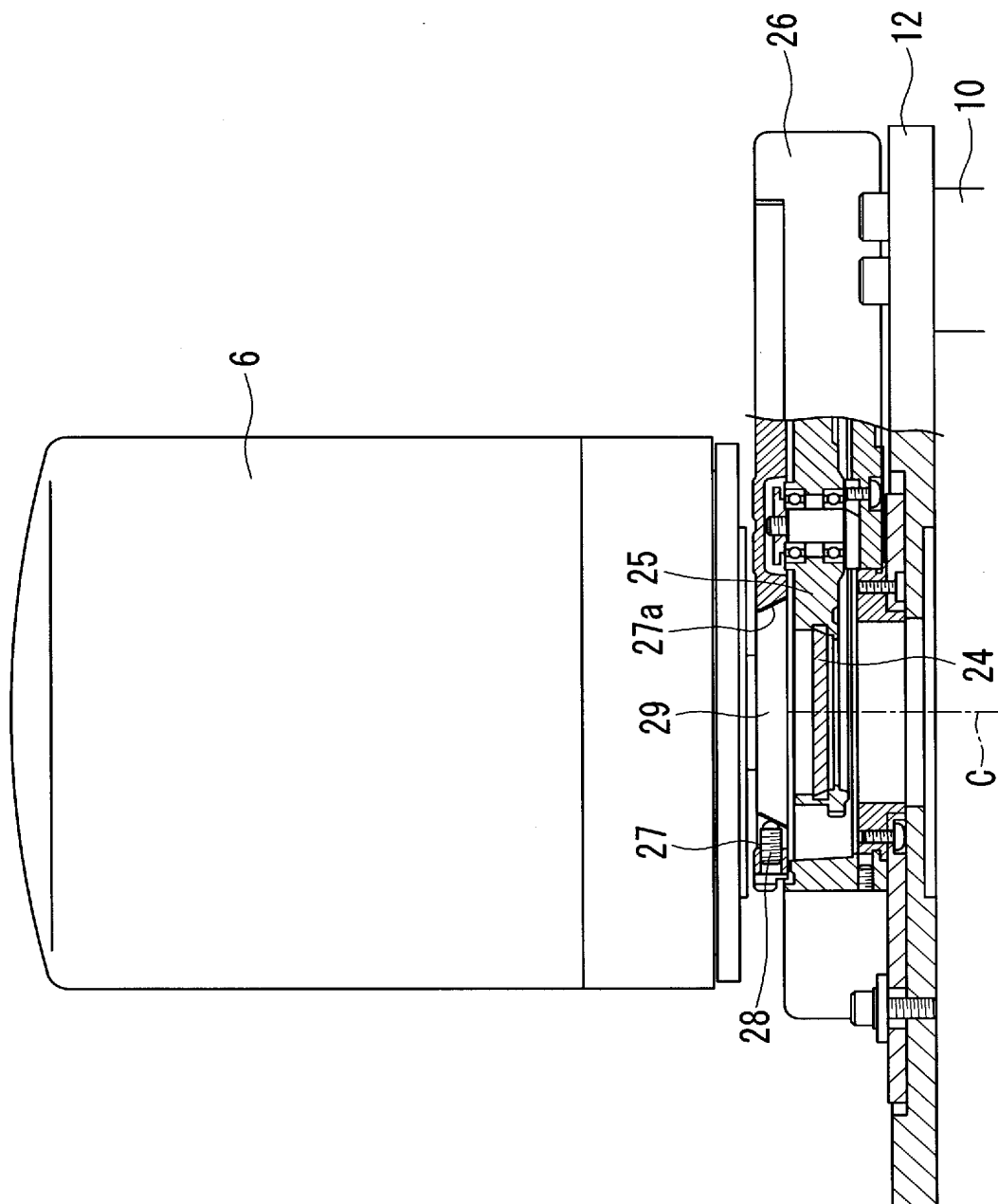
[図6]



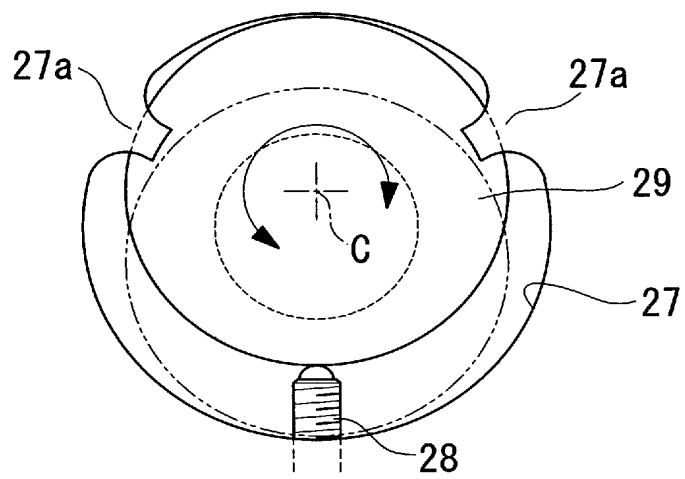
[図7]



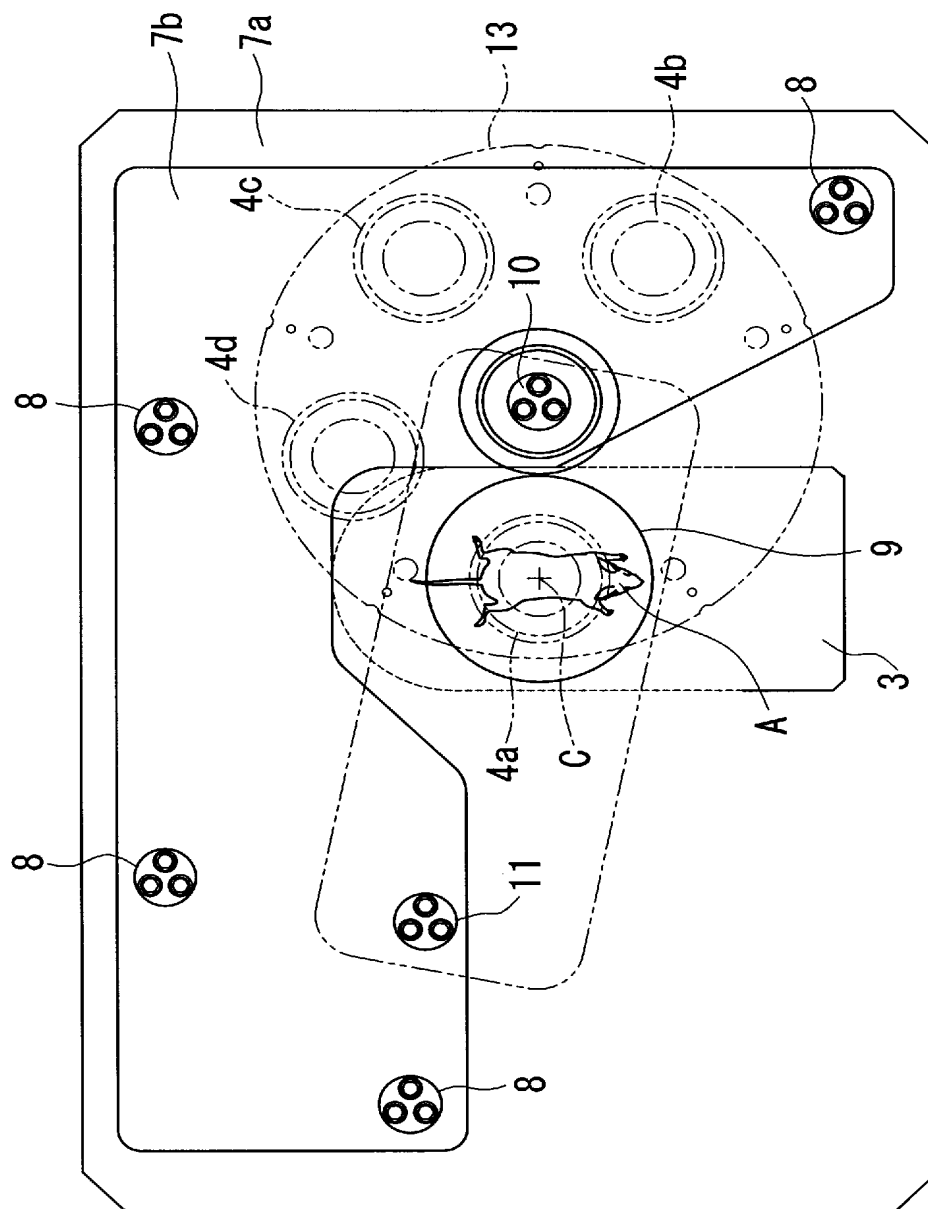
[図8]



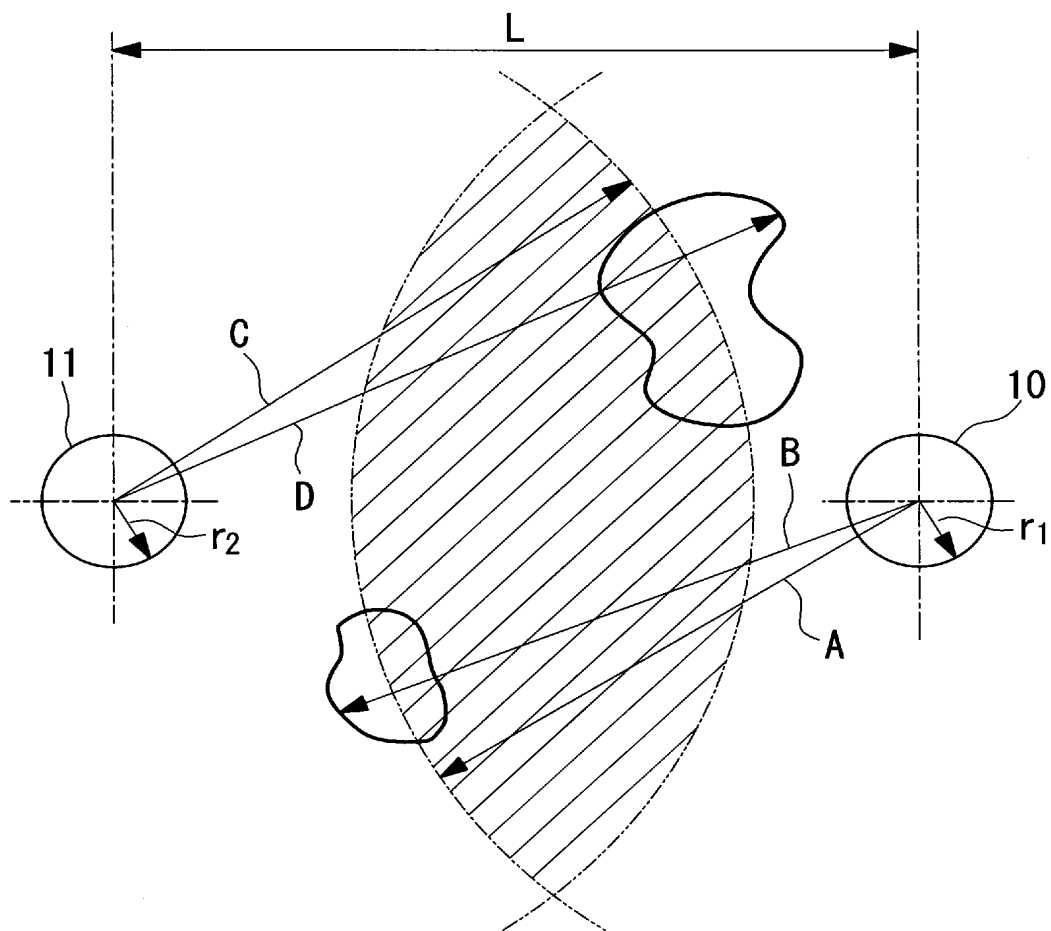
[図9]



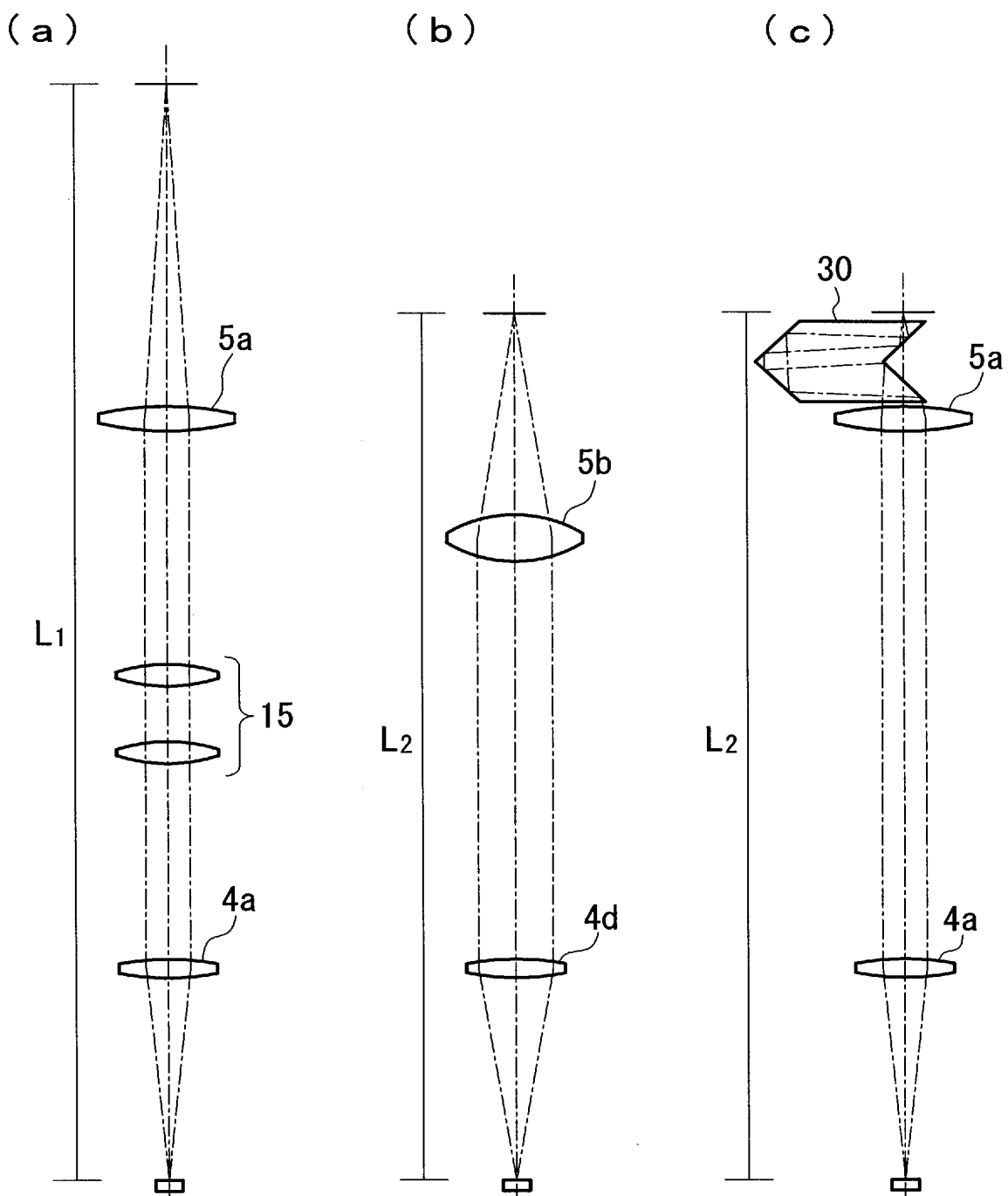
[図10]



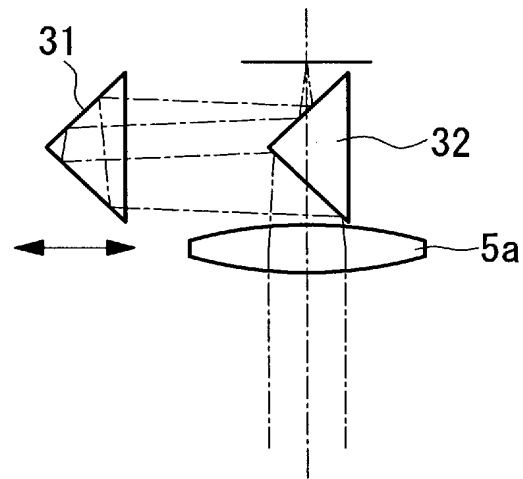
[図11]



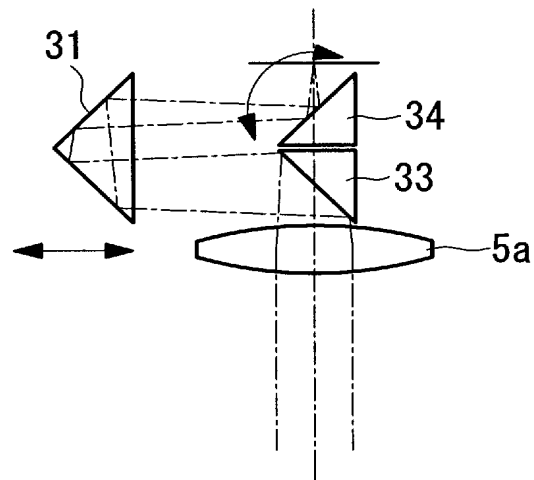
[図12]



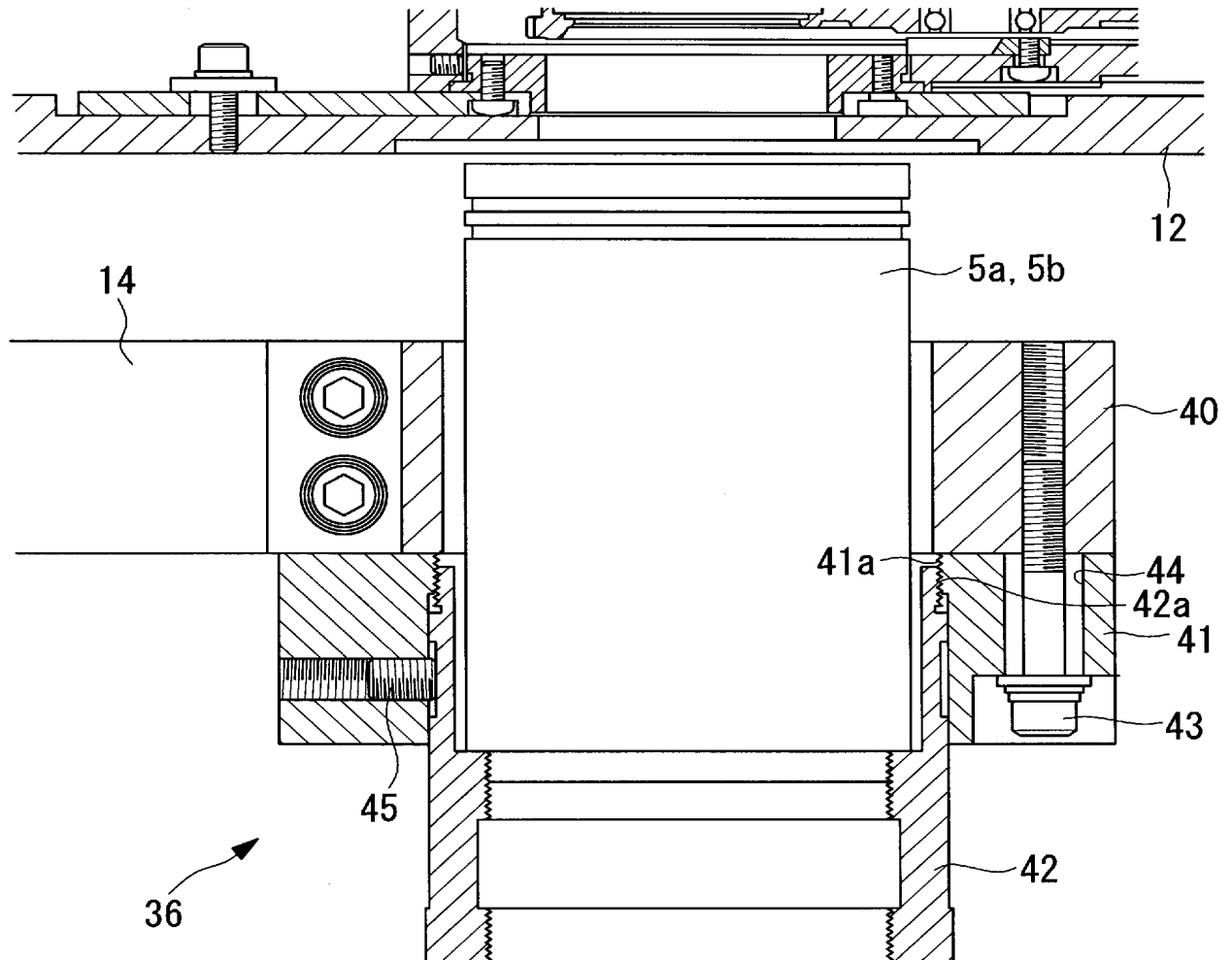
[図13]



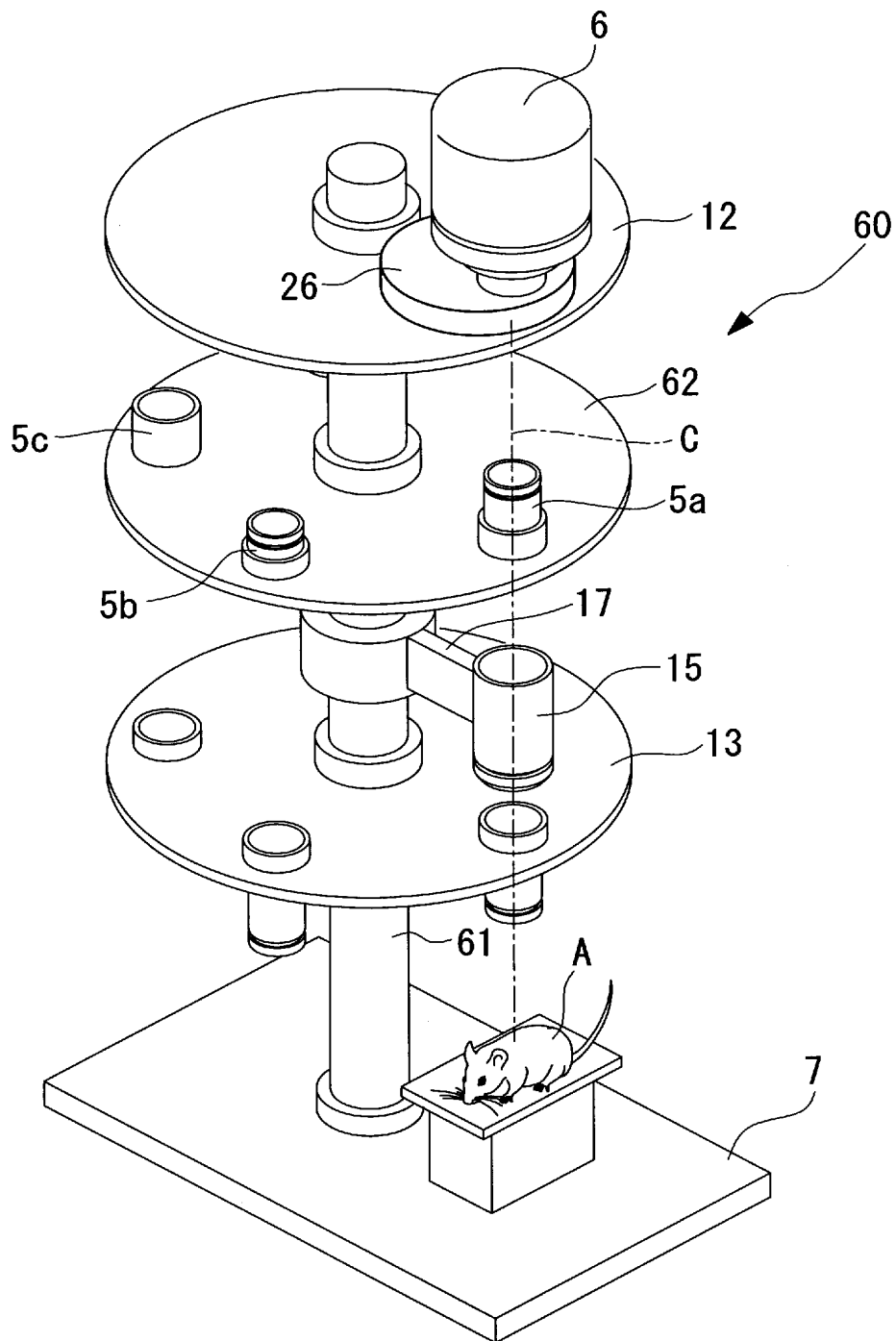
[図14]



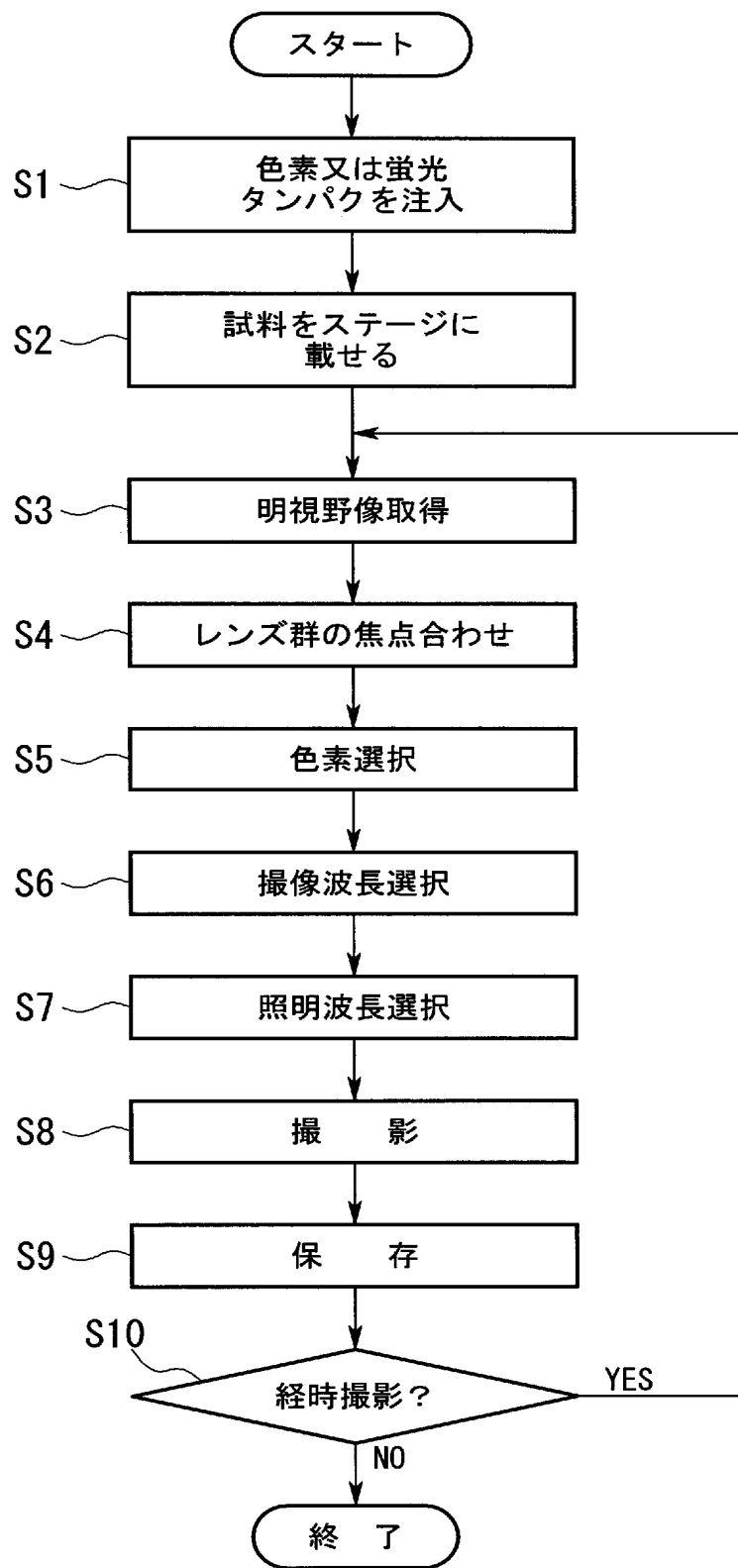
[図15]



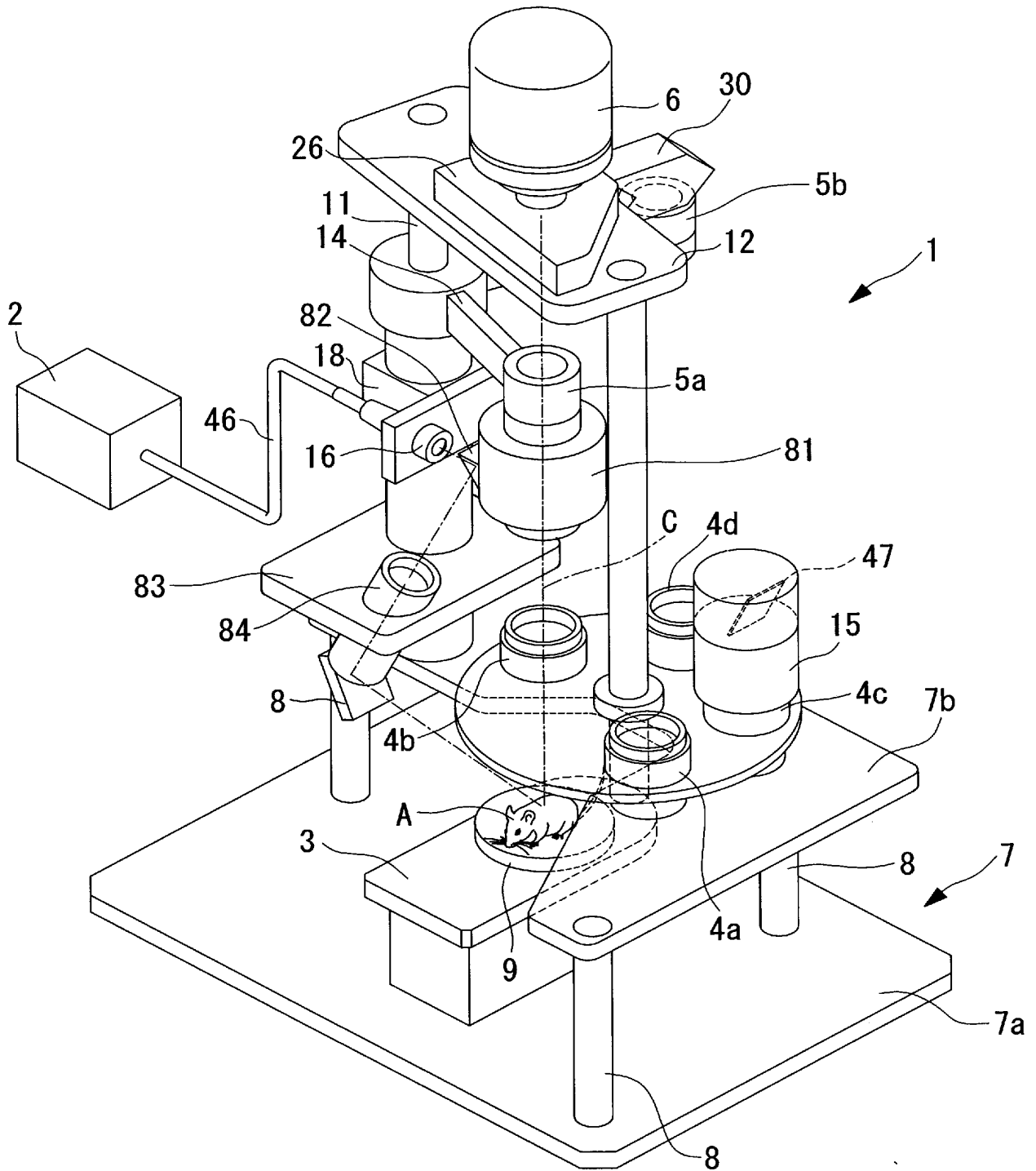
[[図16]]



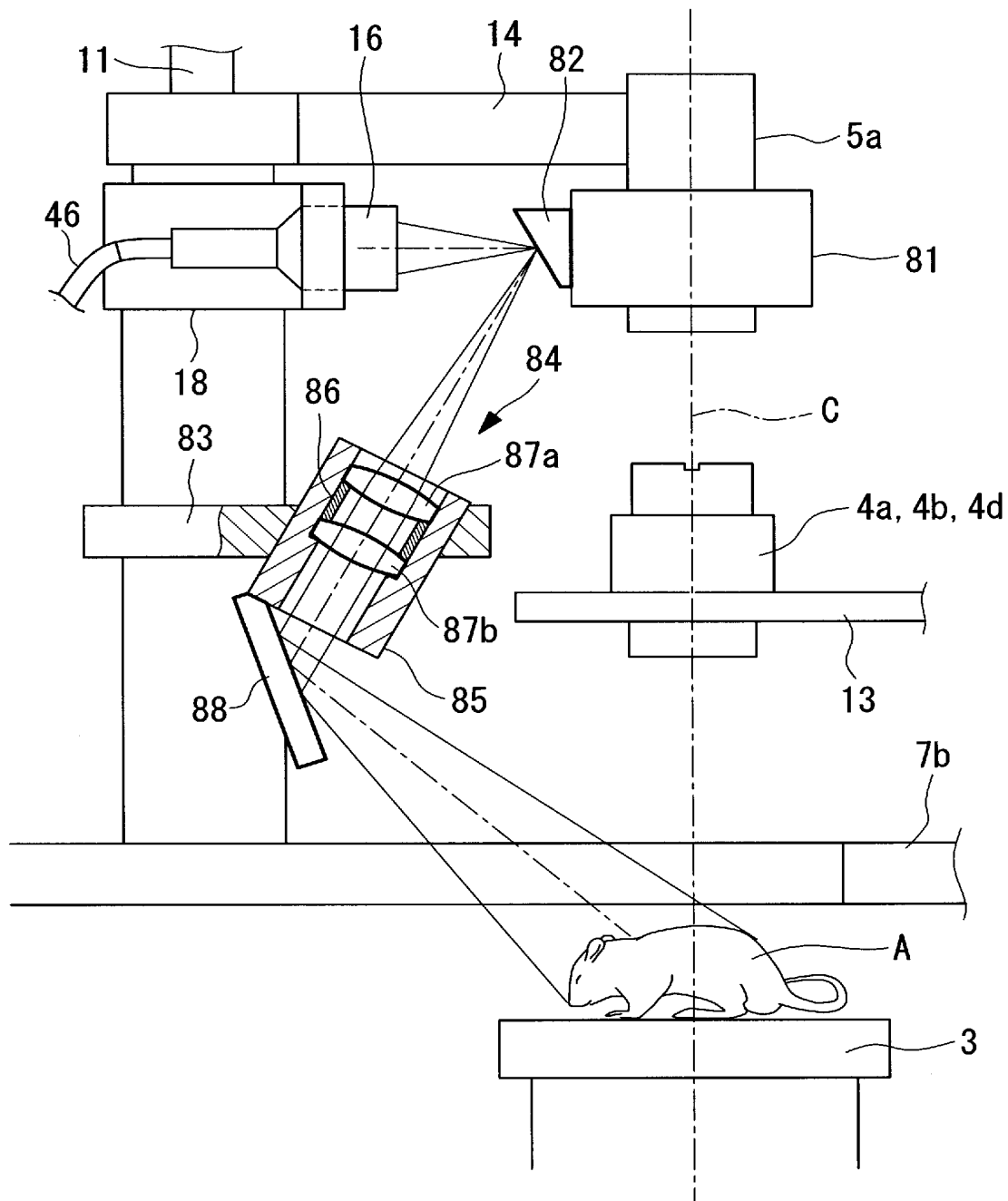
[図18]



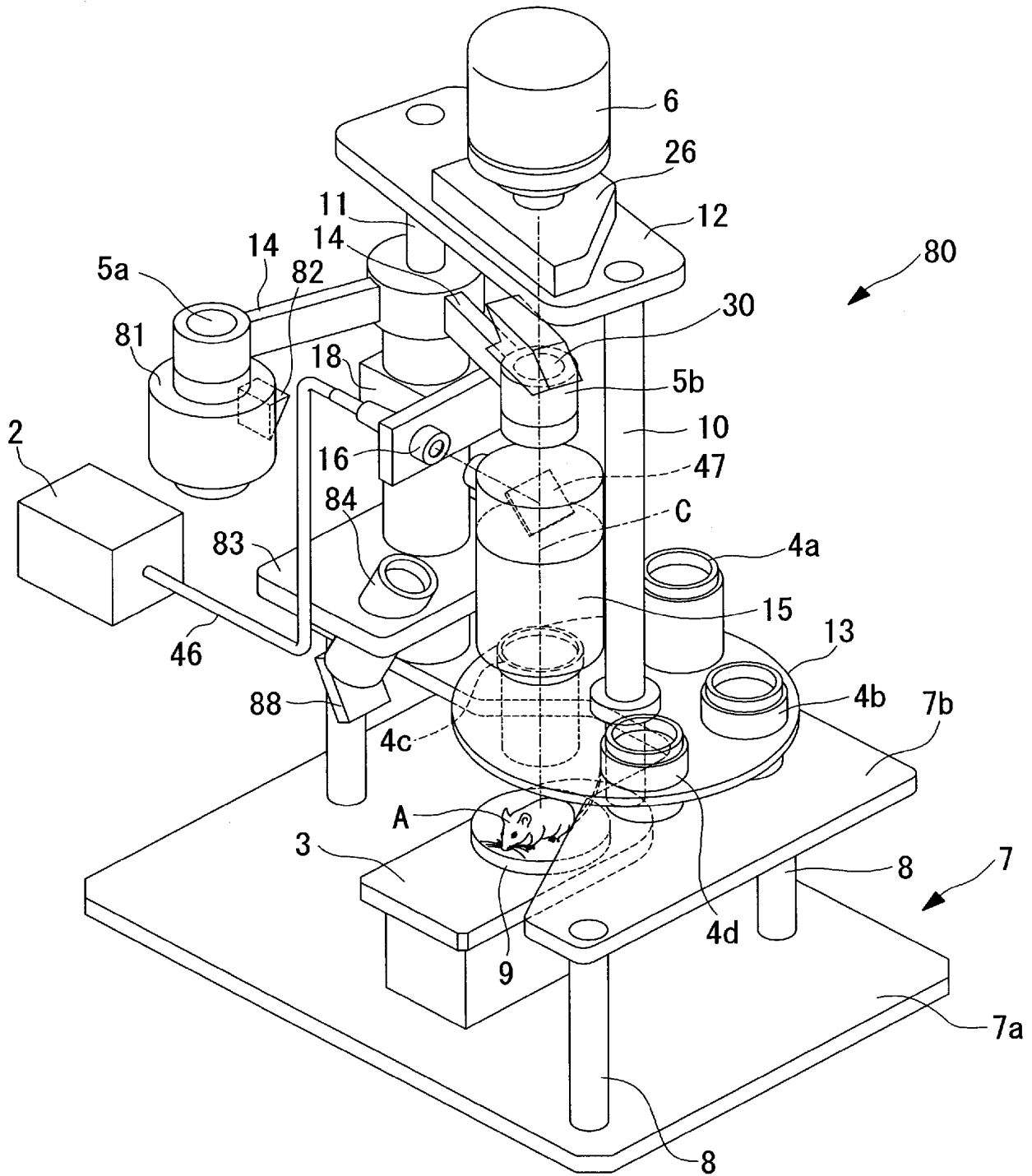
[図19]



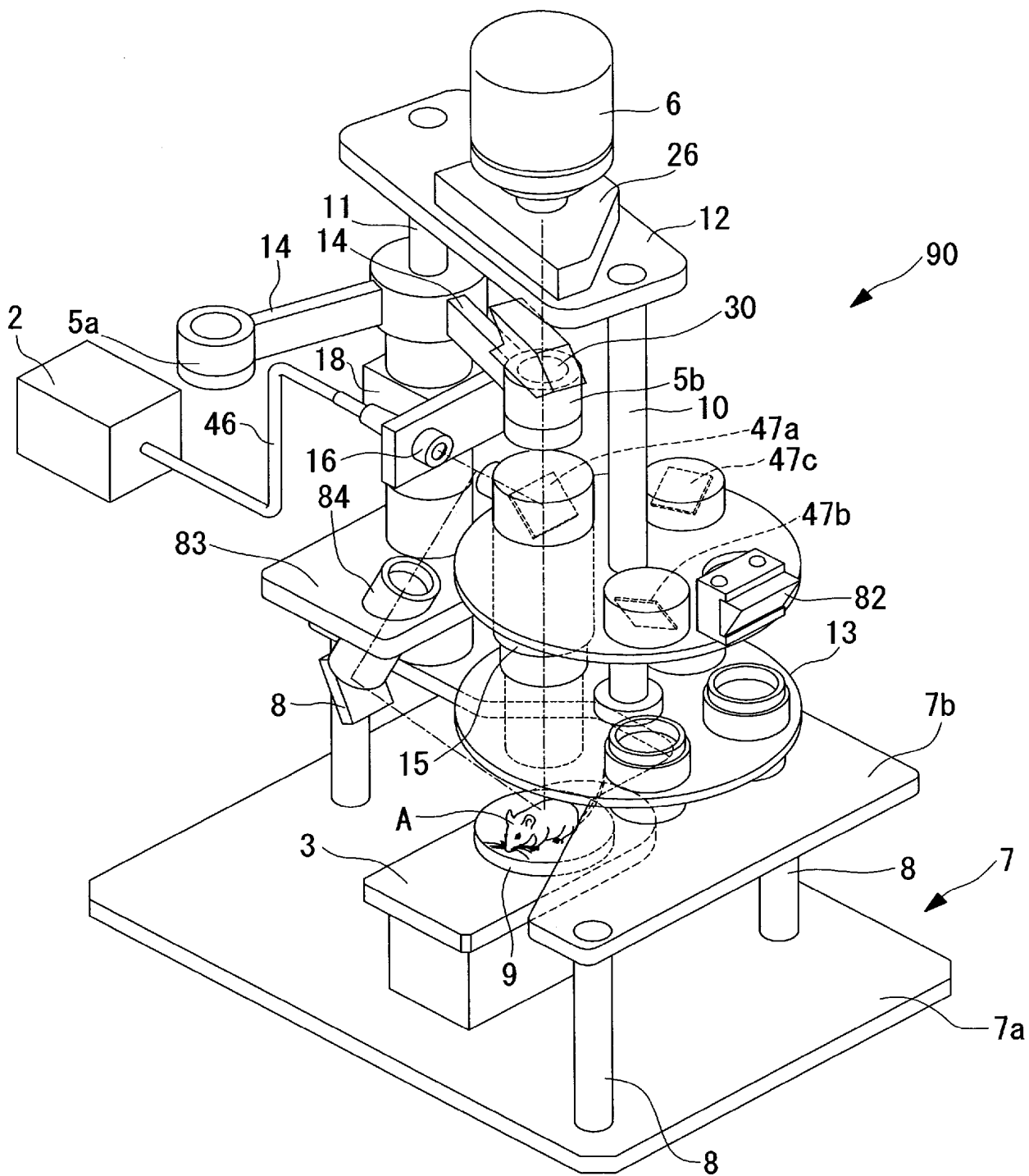
[図20]



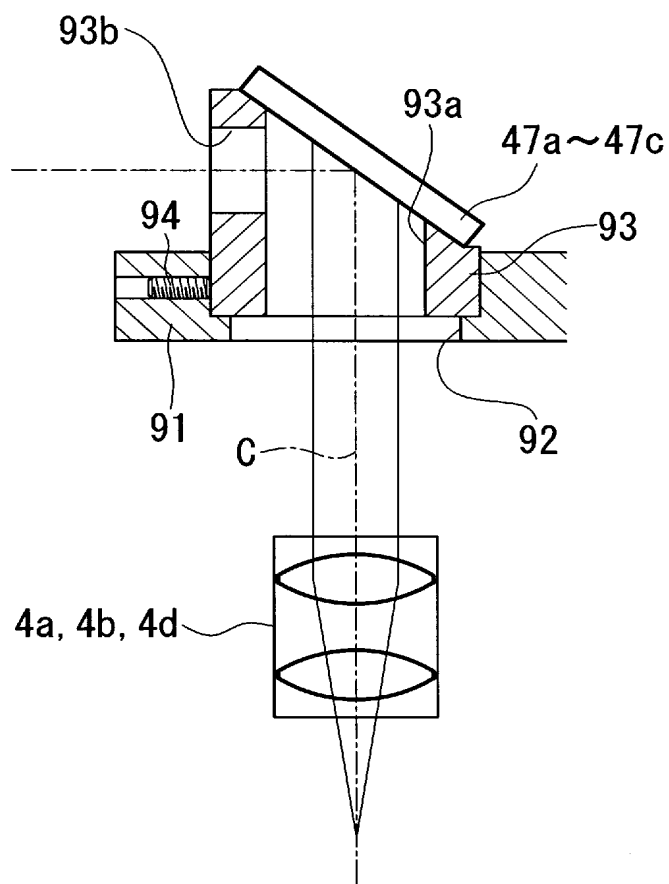
[図21]



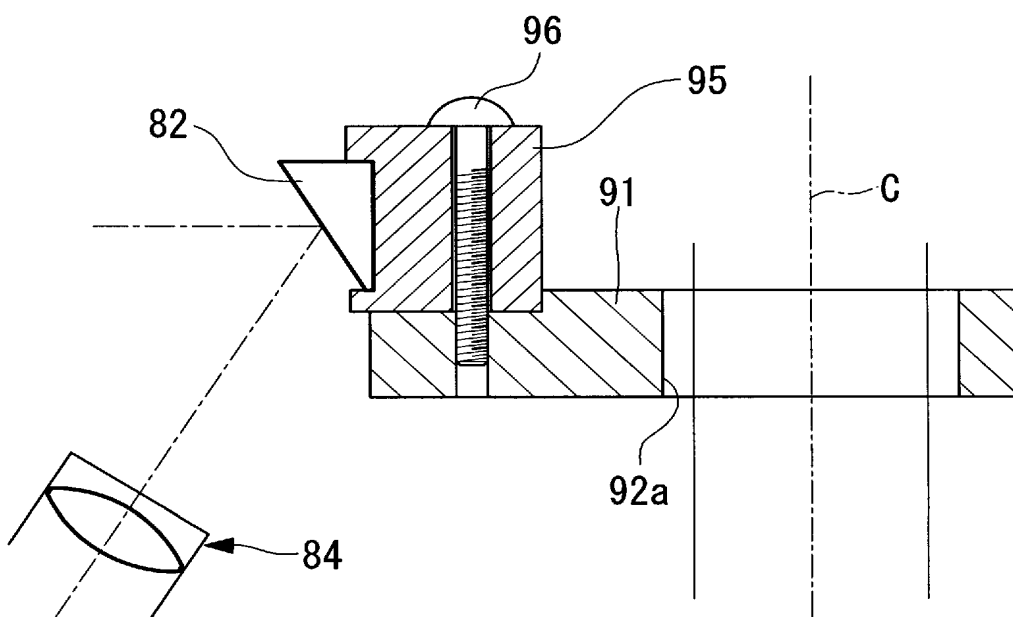
[図22]



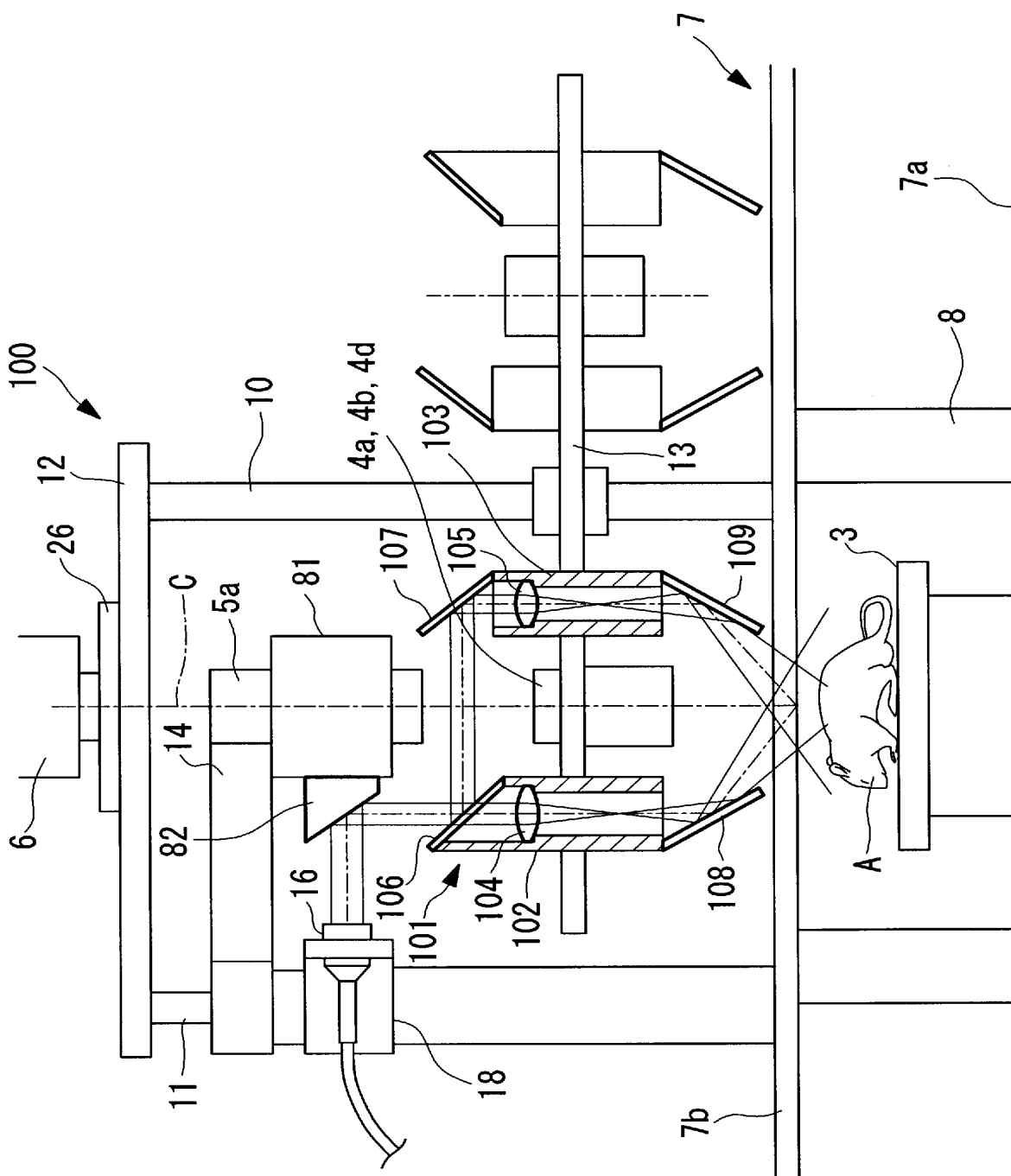
[図23]



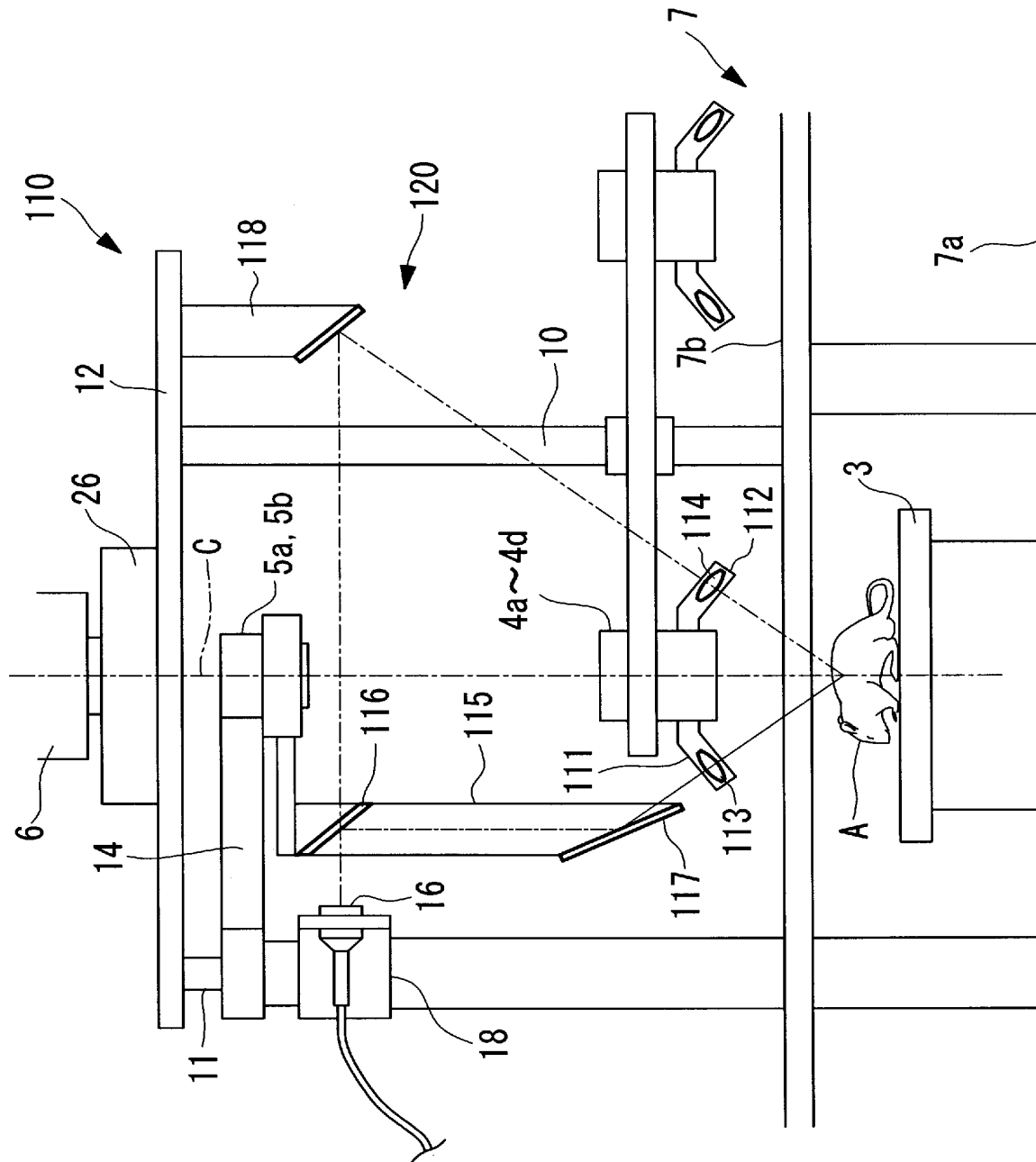
[図24]



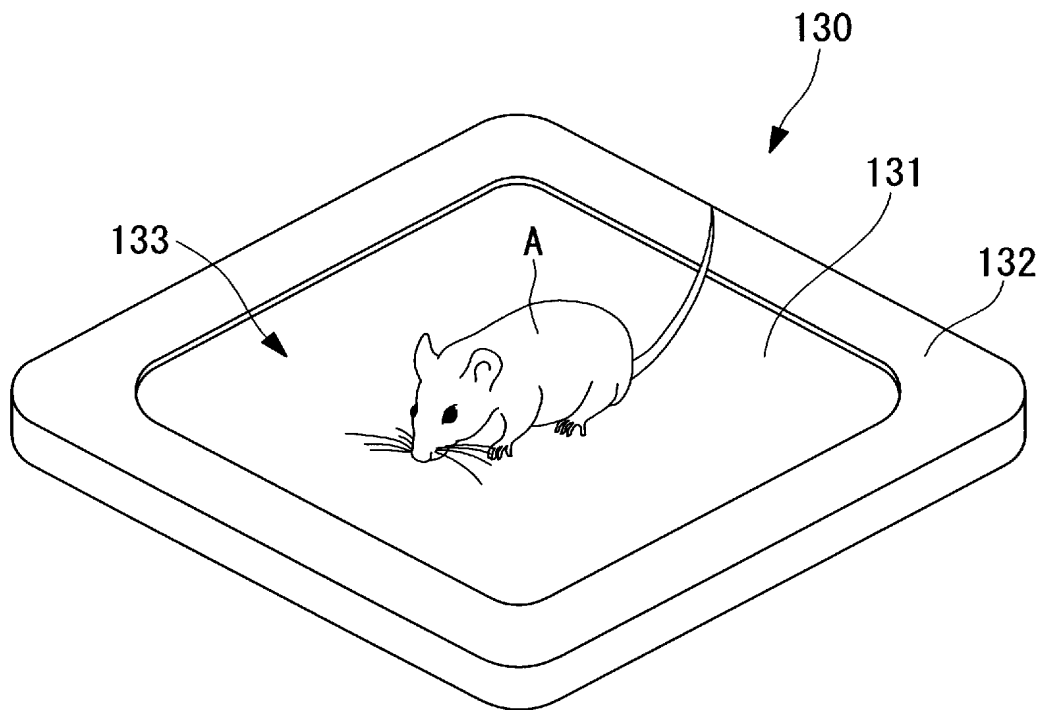
[図25]



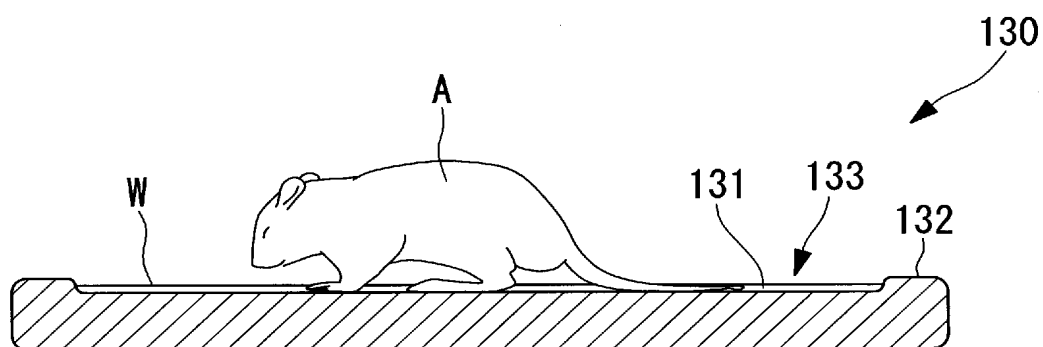
[図26]



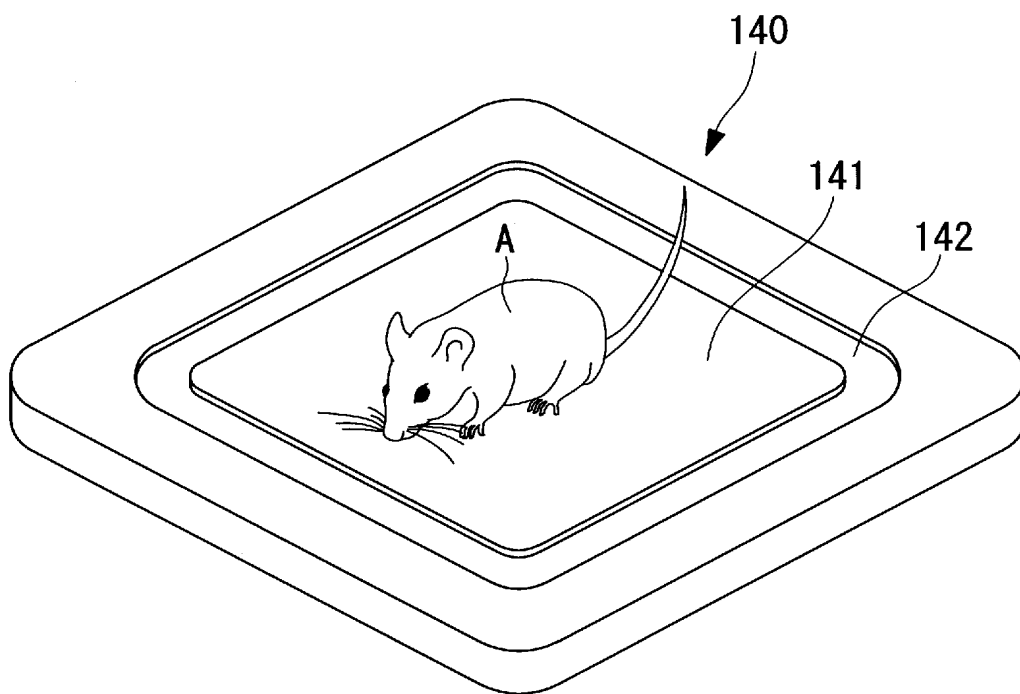
[図27]



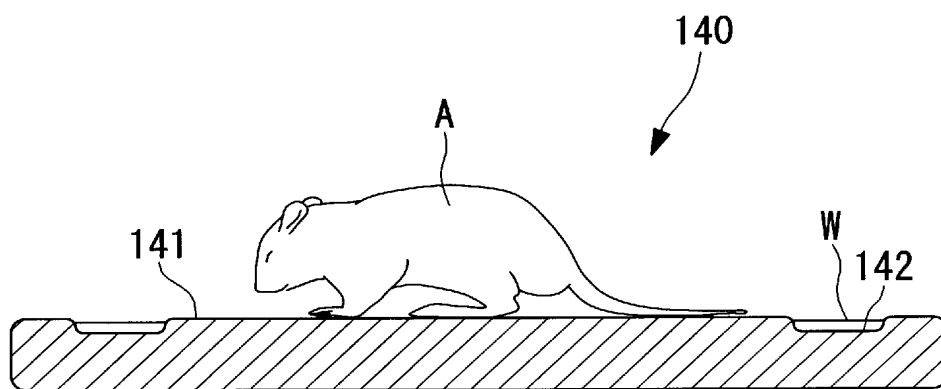
[図28]



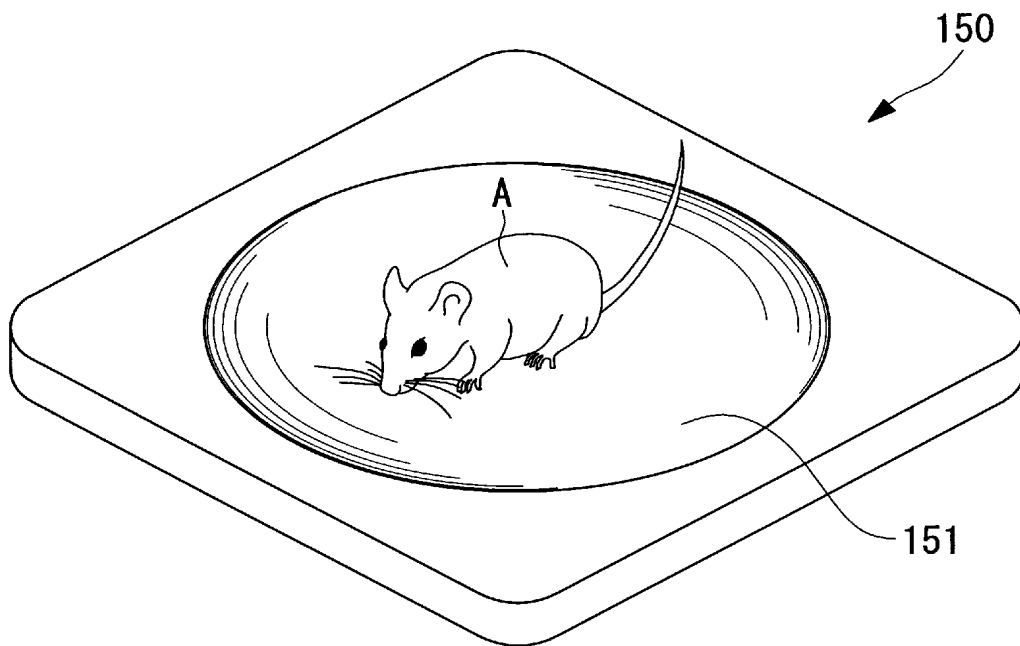
[図29]



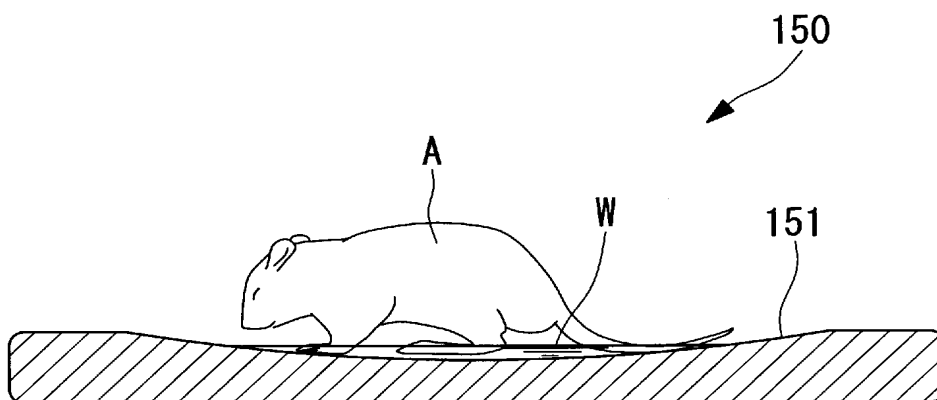
[図30]



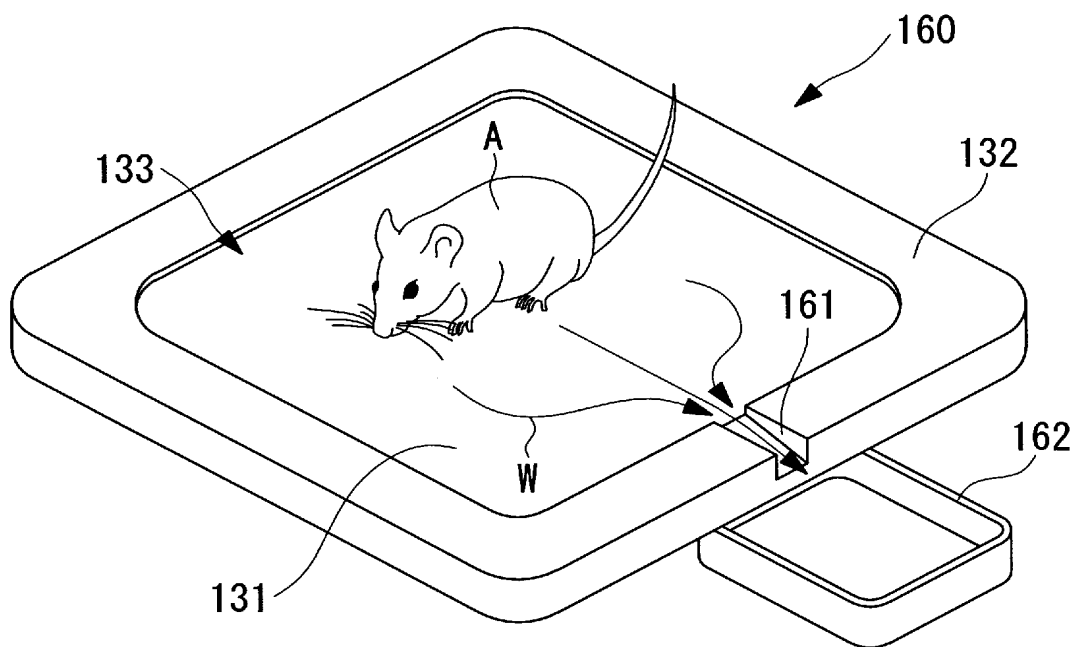
[[図31]]



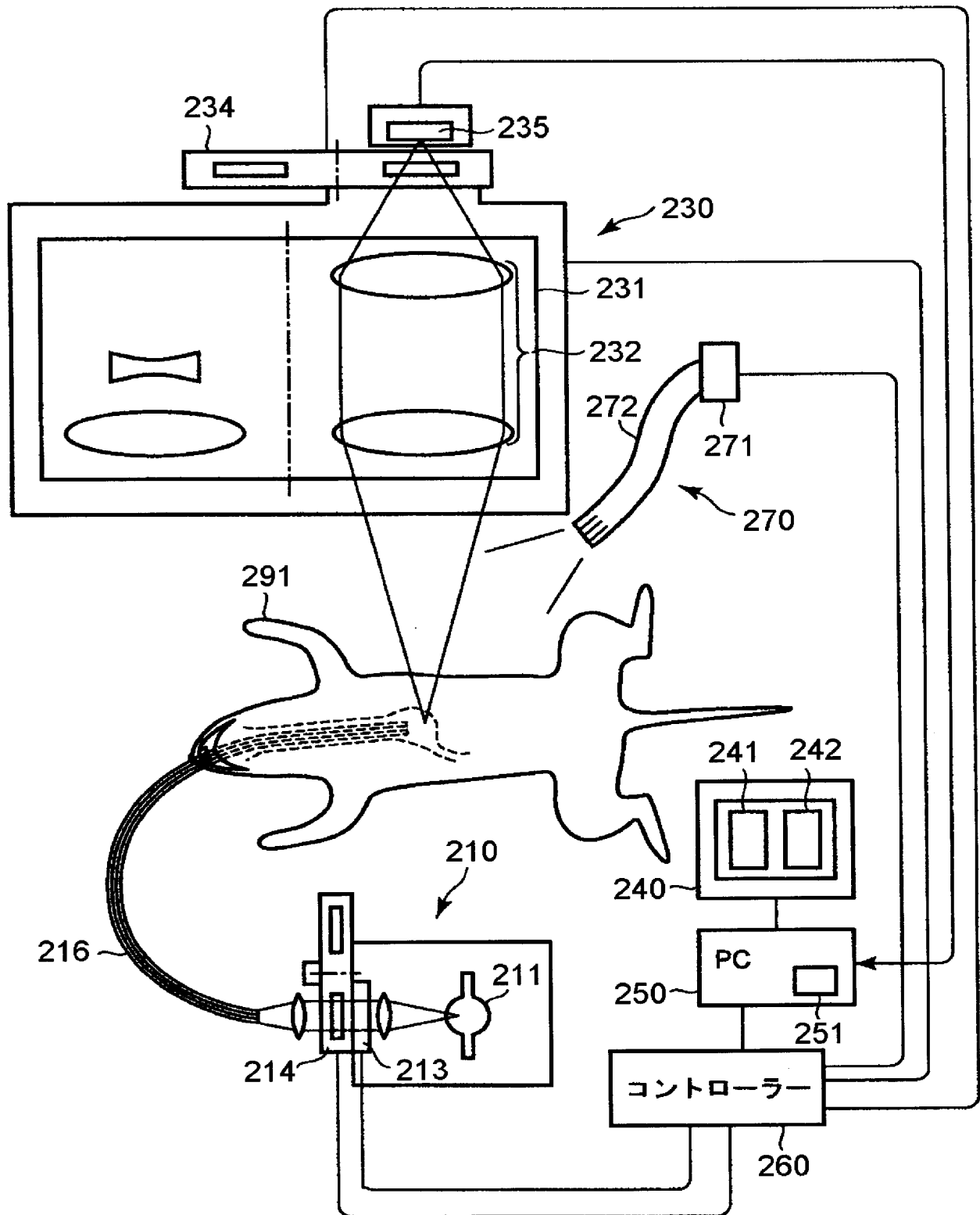
[[図32]]



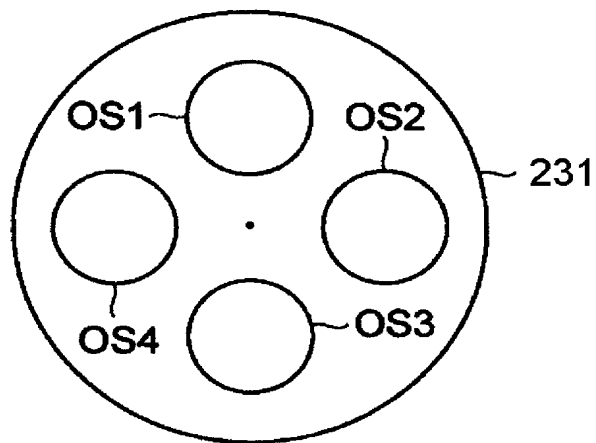
[図33]



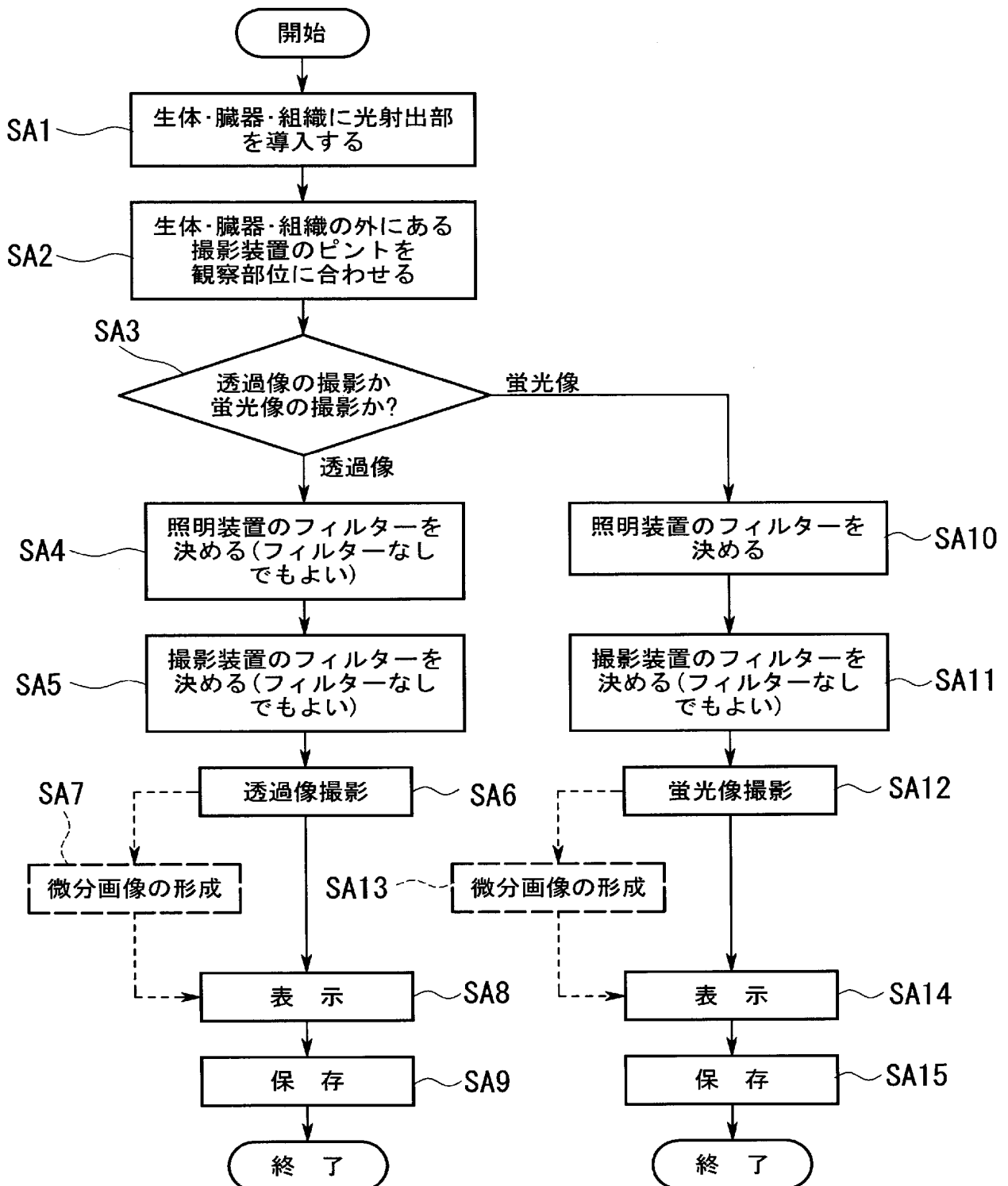
[図34]



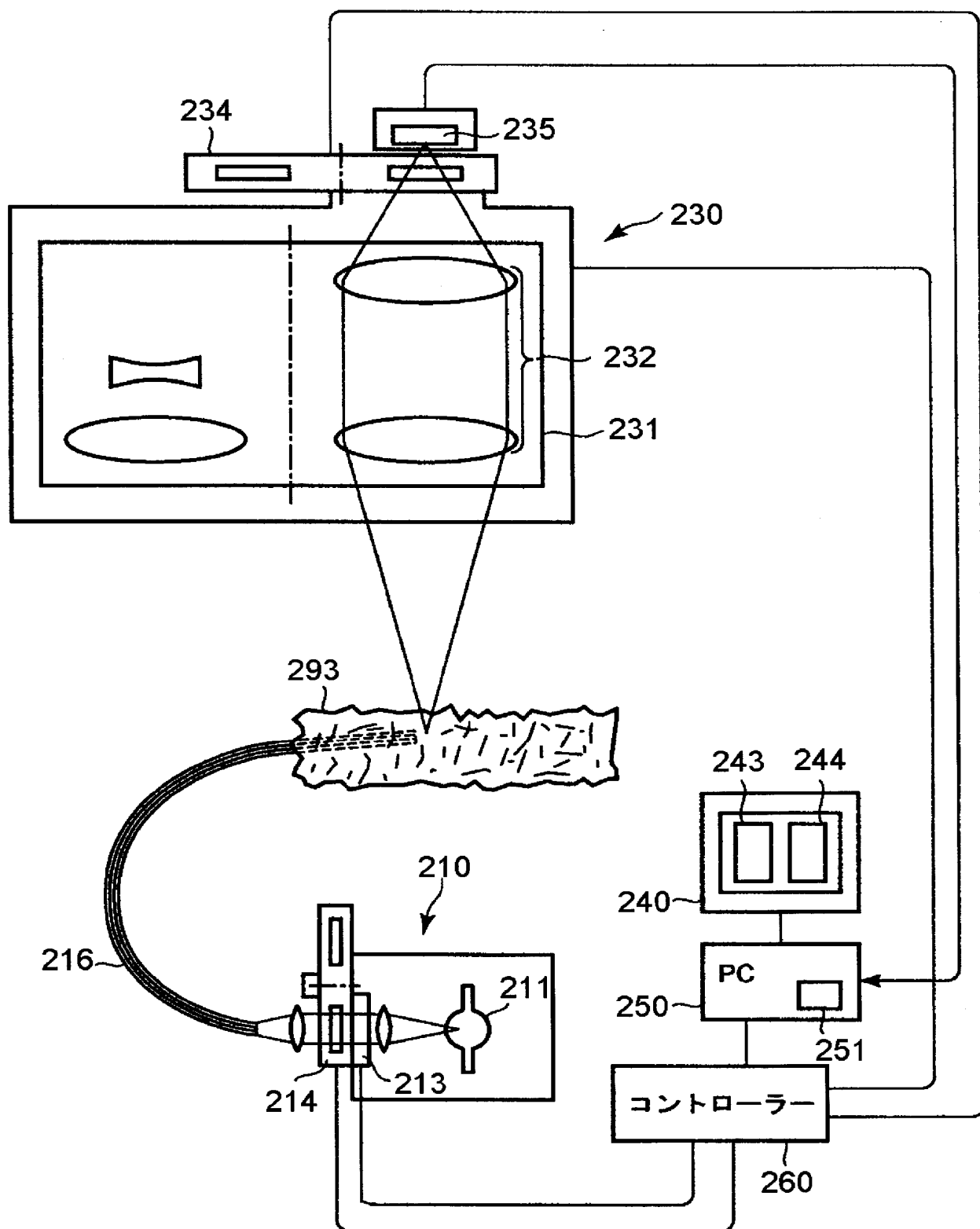
[図35]



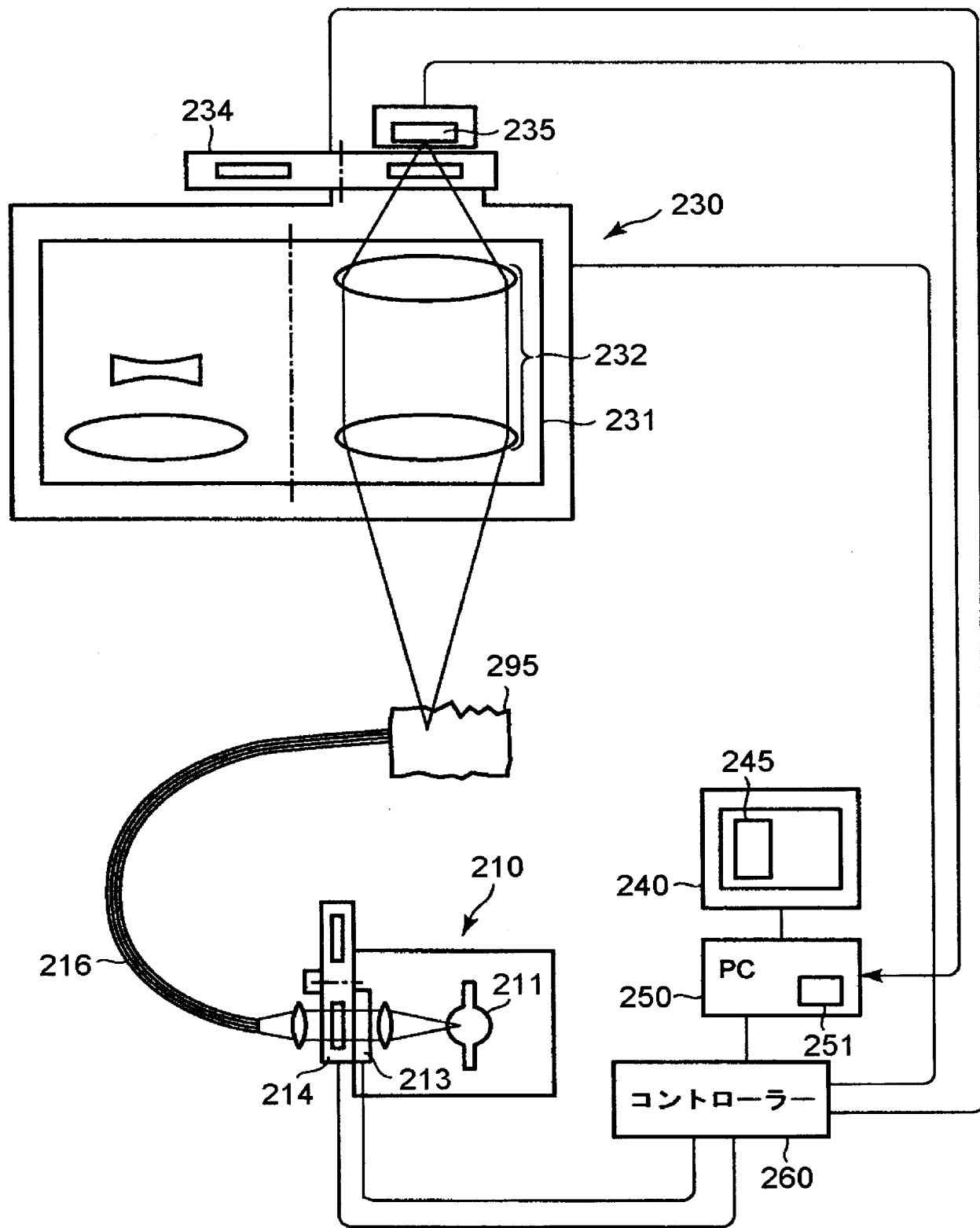
[図36]



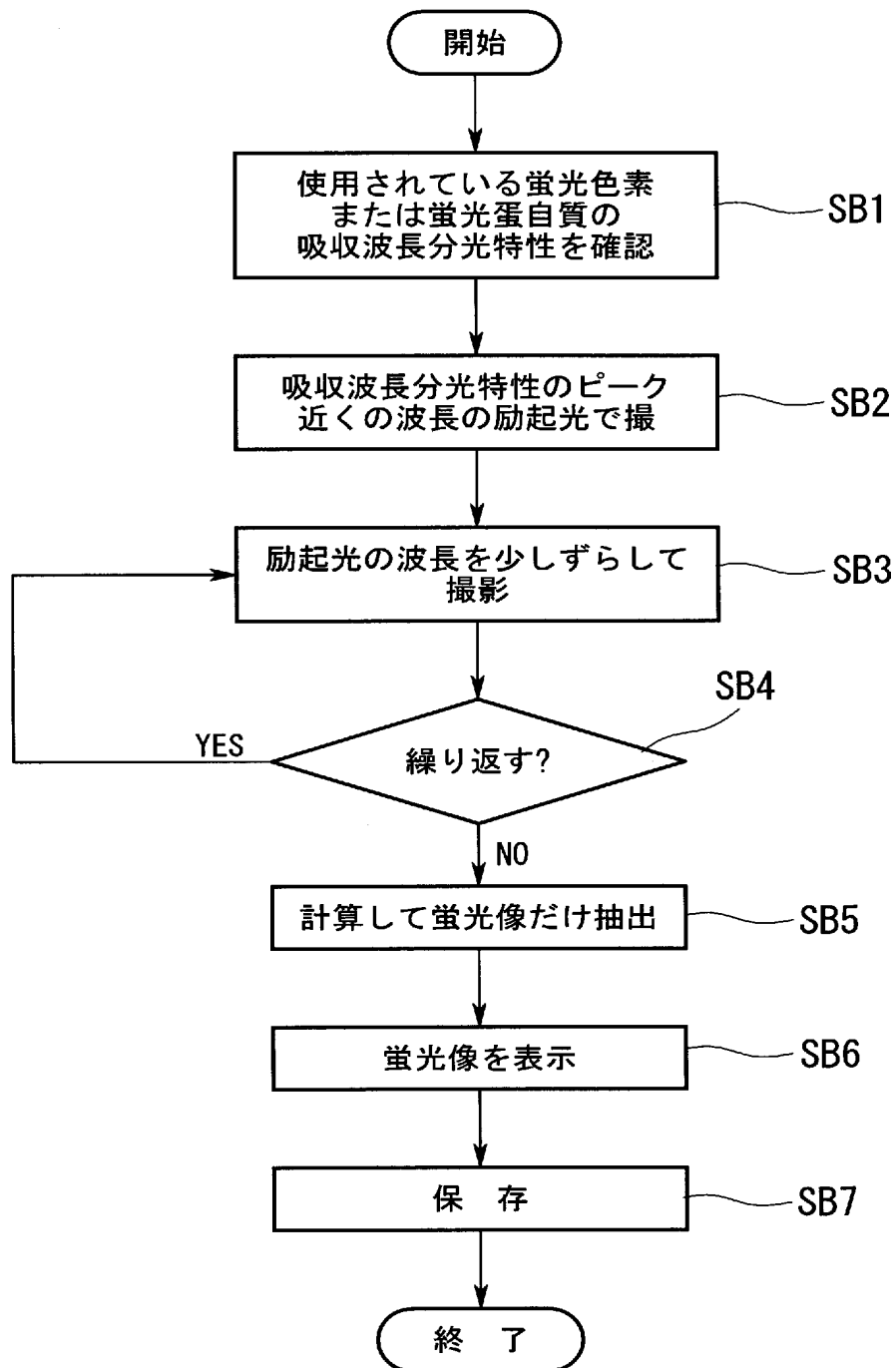
[図37]



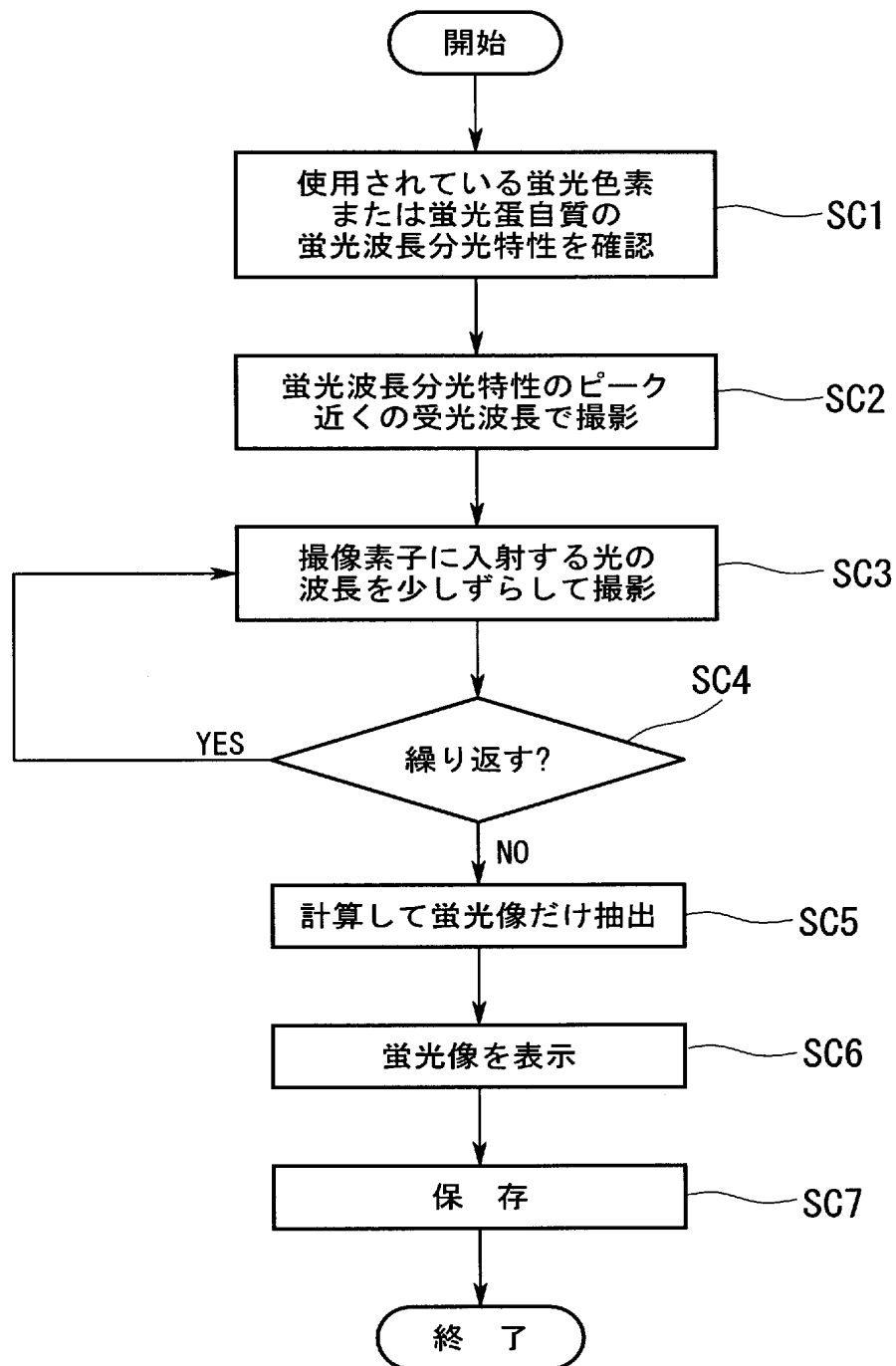
[図38]



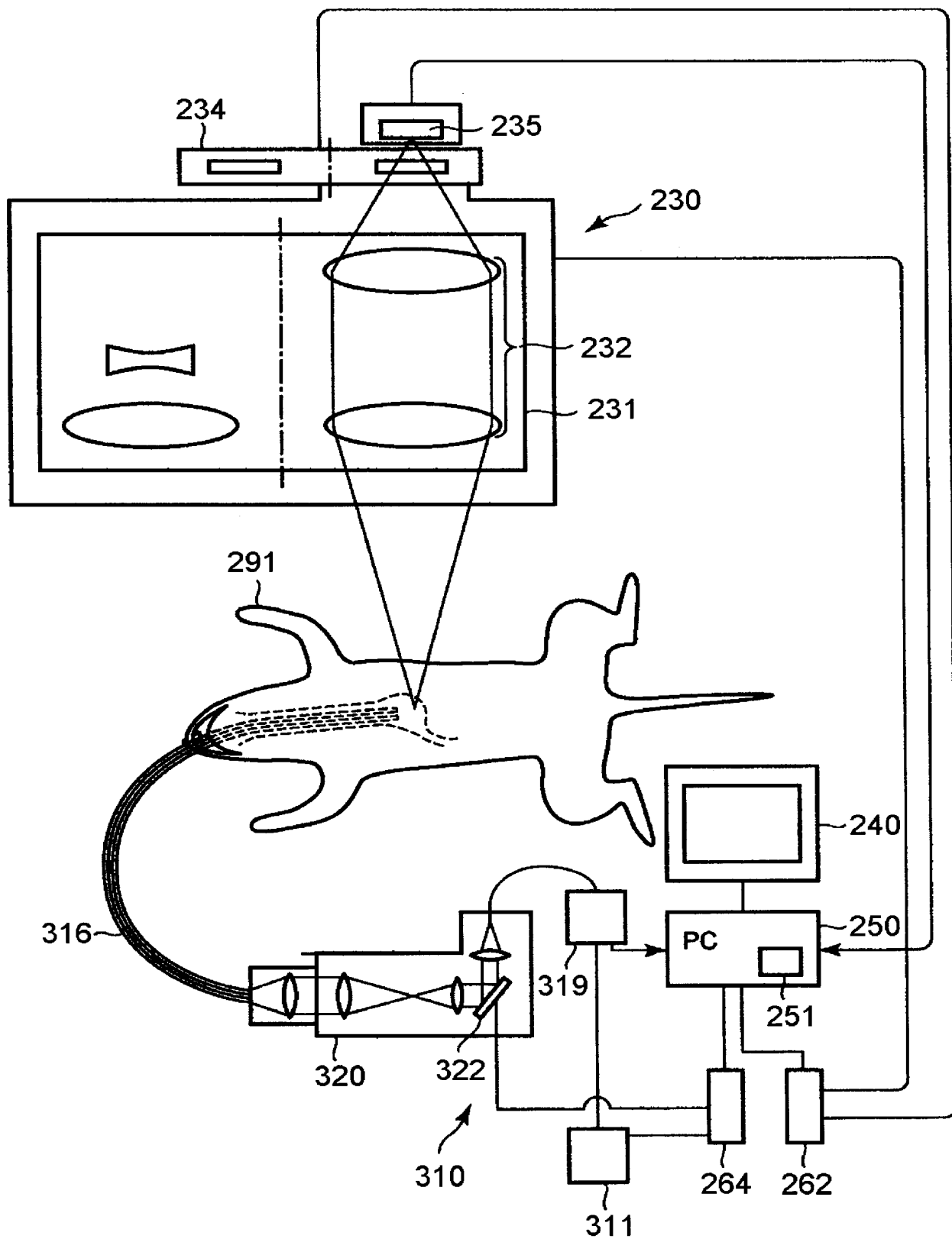
[図39]



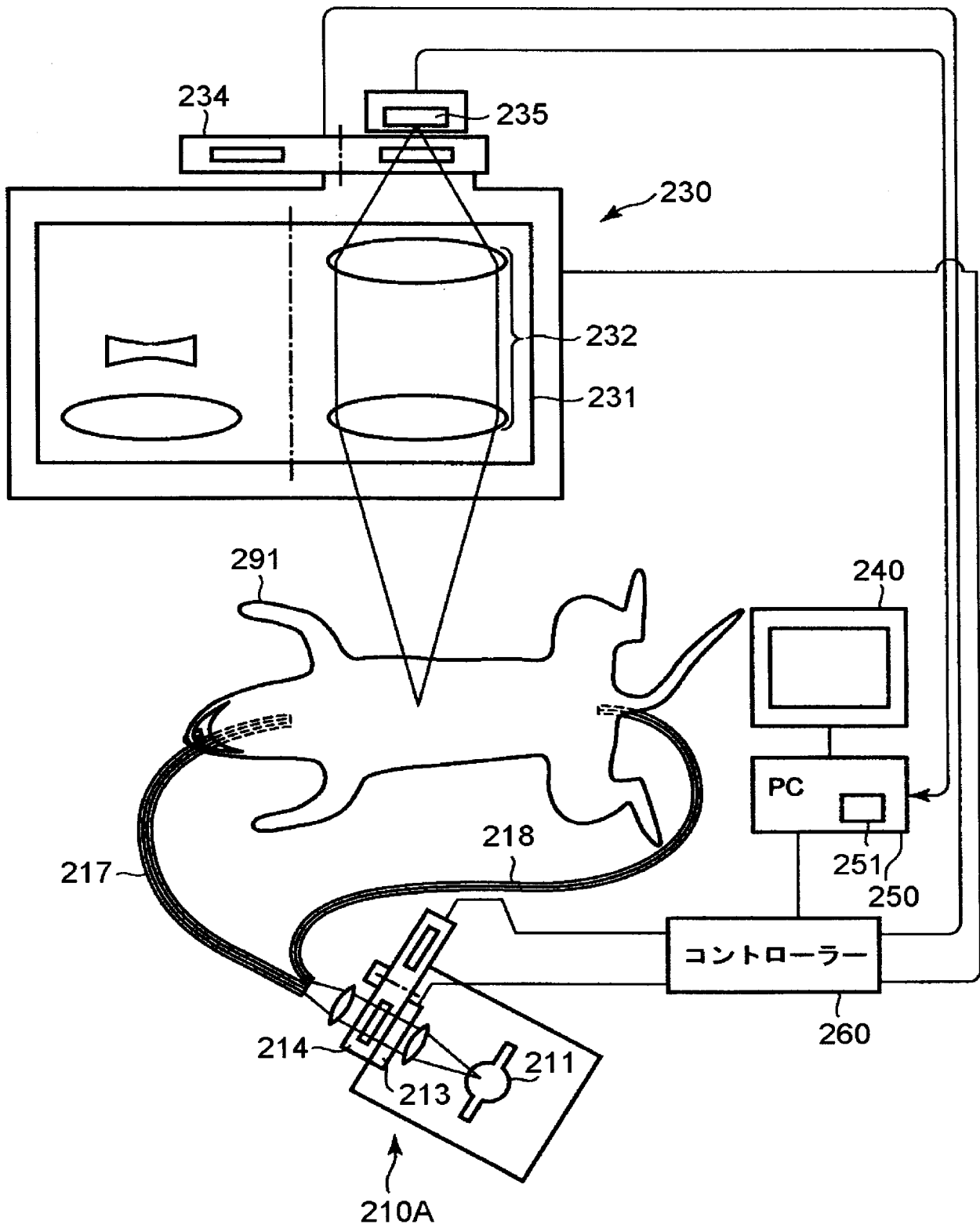
[図40]



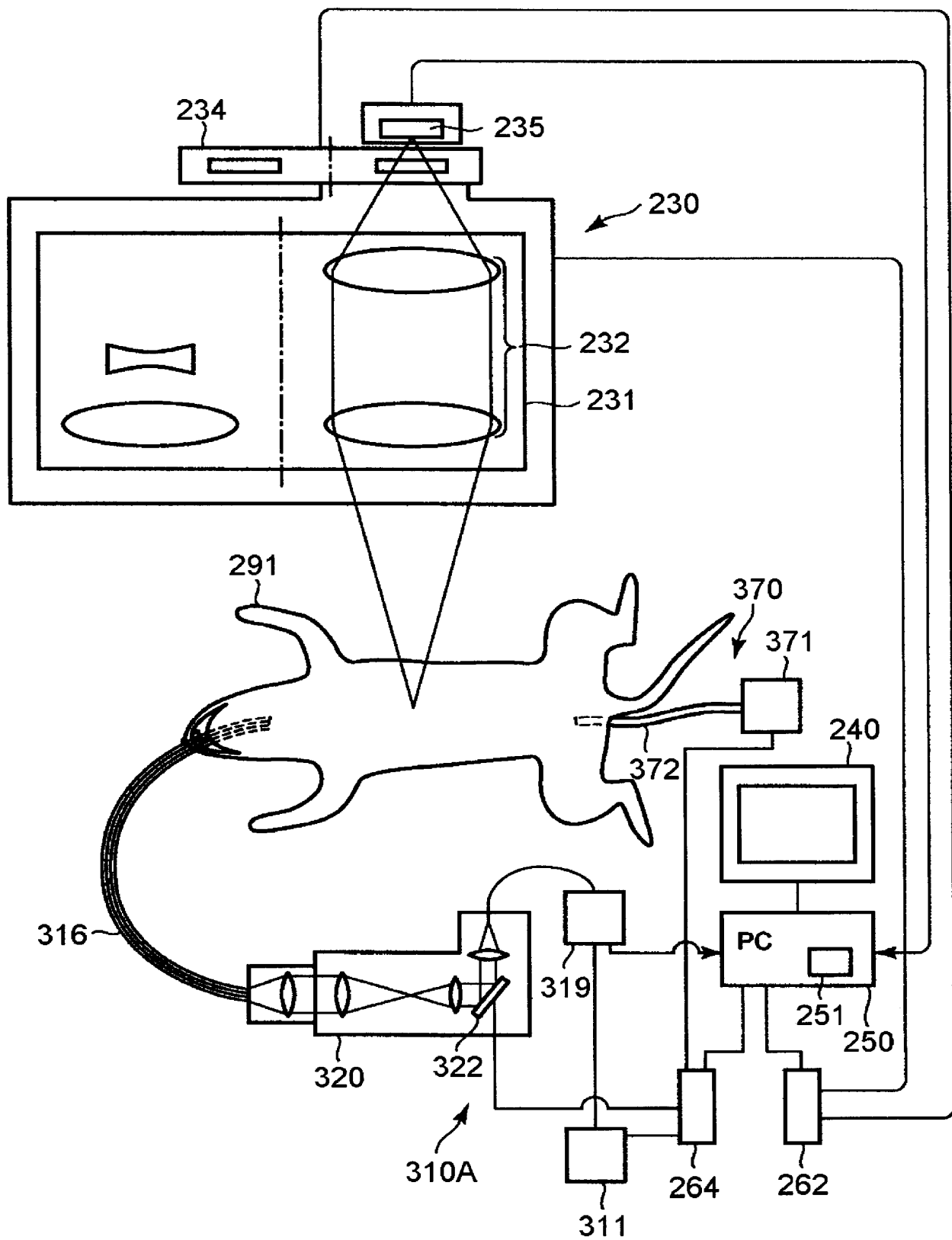
[図41]



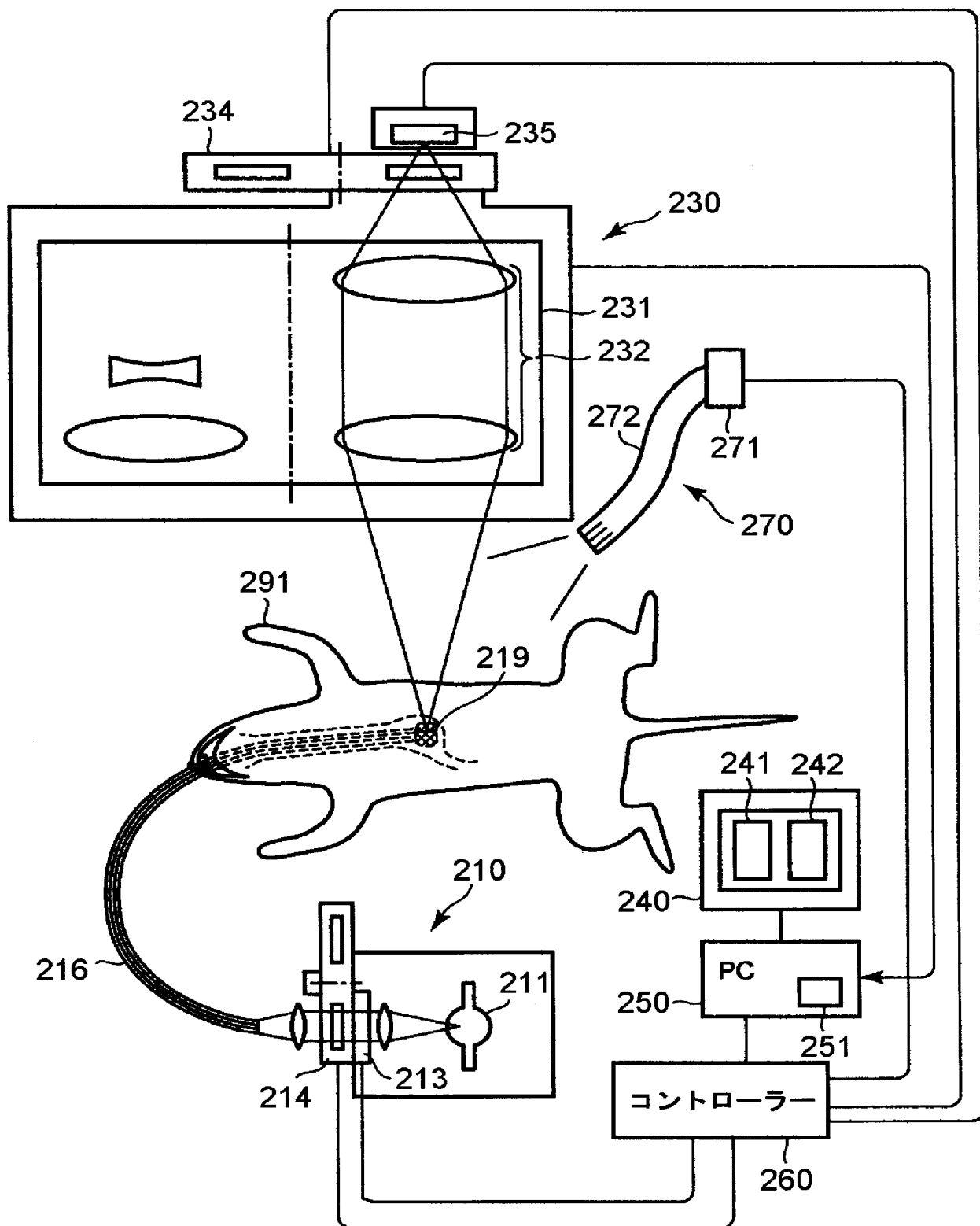
[図42]



[図43]



[図44]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005898

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ G02B21/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ G02B21/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 59-172617 A (Olympus Optical Co., Ltd.), 29 September, 1984 (29.09.84), Page 2, upper right column, line 7 to lower right column, line 2; Fig. 1 (Family: none)	1, 24 2-23, 25-31
Y	JP 07-248450 A (Olympus Optical Co., Ltd.), 26 September, 1995 (26.09.95), Par. Nos. [0020] to [0029]; Fig. 1 (Family: none)	1-31
Y	JP 2003-207717 A (Olympus Optical Co., Ltd.), 25 July, 2003 (25.07.03), Par. No. [0023]; Fig. 1 & WO 2003/52483 A1 & US 2004/217259 A1	1-31



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
19 April, 2005 (19.04.05)

Date of mailing of the international search report
10 May, 2005 (10.05.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005898

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2001-166214 A (Olympus Optical Co., Ltd.), 22 June, 2001 (22.06.01), Par. Nos. [0039] to [0041], [0177]; Fig. 1 & US 2001/166214 A1	5
Y	JP 05-093845 A (Olympus Optical Co., Ltd.), 16 April, 1993 (16.04.93), Par. No. [0016]; Fig. 2 (Family: none)	9-11
Y	JP 09-236751 A (Kabushiki Kaisha Jiyu Denshi Laser Kenkyusho), 09 September, 1997 (09.09.97), Par. Nos. [0011], [0012]; Fig. 1 (Family: none)	20,21
Y	JP 10-509817 A (NORAN INSTRUMENTS, INC.), 22 September, 1998 (22.09.98), Page 11, lines 1 to 28 & WO 96/10794 A	25,26

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ G 0 2 B 2 1 / 0 0

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ G 0 2 B 2 1 / 0 0

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922—1996年
日本国公開実用新案公報	1971—2005年
日本国実用新案登録公報	1996—2005年
日本国登録実用新案公報	1994—2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J P 59-172617 A (オリンパス光学工業株式会社) 1984.09.29 第2頁右上欄第7行~同頁右下欄第2行、第1図 (ファミリーなし)	1、24 2-23, 25-31
Y	J P 07-248450 A (オリンパス光学工業株式会社) 1995.09.26 【0020】~【0029】、図1 (ファミリーなし)	1-31

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.04.2005

国際調査報告の発送日

10.5.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉野 公夫

電話番号 03-3581-1101 内線 3271

2V

8106

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2003-207717 A (オリンパス光学工業株式会社) 2003. 07. 25 【0023】、図1 & WO 2003/52483 A1 & US 2004/217259 A1	1-31
Y	JP 2001-166214 A (オリンパス光学工業株式会社) 2001. 06. 22 【0039】～【0041】、【0177】、図1 & US 2001/166214 A1	5
Y	JP 05-093845 A (オリンパス光学工業株式会社) 1993. 04. 16 【0016】、図2 (ファミリーなし)	9-11
Y	JP 09-236751 A (株式会社自由電子レーザ研究所) 1997. 09. 09 【0011】、【0012】、図1 (ファミリーなし)	20, 21
Y	JP 10-509817 A (ノーラン インストルメンツ インコーポレイテッド) 1998. 09. 22 第11頁第1～28行 & WO 96/10794 A	25, 26